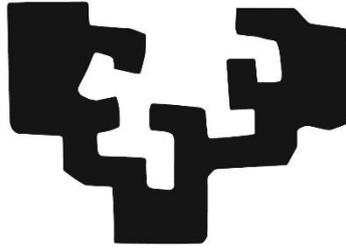


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

**Respuesta clínica en
pacientes con cáncer
colorrectal metastásico y
farmacodinamia del
irinotecán en los mismos.**

Eider Azkona Uribelarrea

Año 2017

AGRADECIMIENTOS

Tras hablar de tanta ciencia, esta sección es más difícil de escribir de lo que pensaba. La verdad es que me hubiera gustado omitir esta hoja, ya que habitualmente cuando agradeces a alguien su colaboración, siempre te dejas de nombrar a muchos que no por ello son menos importantes. Pero al fin y al cabo, hay que hacerlo, así que comenzaré por nombrar a los 56 protagonistas de este libro, los pacientes sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible. Ellos tienen un mérito especial, mientras que conviven y luchan con su enfermedad, han aceptado a ser partícipes de un estudio, y así de esta tesis cediendo su datos; y aunque la mayoría de ellos ya no están entre nosotros siguen ocupando un papel principal en este trabajo y en la vida de muchos otros.

Por otro lado, a quien debo la oportunidad de haber podido de realizar la tesis, es al doctor López-Vivanco, quien no solo es el director de la misma sino que ha colaborado activamente y me ha apoyado y enseñado desde el momento en que inicié mi andadura en el mundo de la Oncología. Begoña Calvo como codirectora no ha faltado a ninguna reunión y ha sido un gran apoyo en toda la parte metodológica y un gran “apoyo emocional” constante. Por llevar un orden, continuamos con Unai Aresti, el otro biólogo de nuestro grupo que ha desempeñado un papel fundamental en la recogida de las muestras y en el análisis de los resultados.

También debo agradecer al personal médico del servicio de oncología médica, muchos de los cuales han sido mis adjuntos durante la residencia, y me han enseñado todo lo que sé, y por suerte continuo aprendiendo día a día a su lado; han participado activamente en el reclutamiento, y por supuesto su actividad diaria en el cuidado de los pacientes se merece una mención especial. Todo el personal de enfermería, auxiliares, celadores y secretarías que de uno u otro modo, con su actividad diaria han participado en la recogida correcta de muestras y como no, en la atención de los pacientes.

Hay que destacar a la empresa Dynakin, que han llevado cabo el estudio farmacocinético, farmacodinámico y genómico de las muestras aparte de haberme enseñado todo lo referente a la farmacología.

Esta sección no podría terminar si agradecer el papel de mi familia, y como son pocos pero imprescindibles y fundamentales en mi vida, he de nombrarlos a todos, que han estado a mi lado a lo largo de estos años, aguantando los buenos y malos momentos, y que han respetado el tiempo que he dedicado a esto, y por tanto no lo he pasado con ellos: mi ama, Andoni, Ixone, Txelu y los 2 pequeños de la casa, June y Unai, que espero que algún día vean este trabajo como una justificación importante para no haber ido al parque con ellos cuando me lo pedían. Pero mi familia actual es más grande a lo que era al inicio de este duro viaje, por lo que necesito añadir a Neftalí, del cual prefiero no decir nada porque me quedaría corta frente al esfuerzo y la paciencia que está teniendo conmigo. Para terminar y no por eso menos importantes, Paco y Nieves, que me han dado un apoyo y cariño superior al que se podría esperar.

Y si tras esta lectura alguien se echa de menos, por favor que me perdone y me lo haga saber porque podremos escribir un apéndice.

Eskerrik asko denoi.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	7
1.1	BÚSQUEDA DE UN TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO	14
1.2	LAS CIFRAS DEL CÁNCER	16
1.2.1	A NIVEL MUNDIAL	16
1.2.2	EUROPA	18
1.2.3	ESPAÑA	19
1.2.4	PAÍS VASCO	21
1.2.5	PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ	21
1.3	EVOLUCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER COLORRECTAL	23
1.4	CONCEPTOS DE FARMACOLOGÍA	32
1.4.1	BASES POSOLÓGICAS EN ONCOLOGÍA	32
1.4.1.1	Parámetros que influyen en la individualización de la dosis	33
1.4.2	FARMACOCINÉTICA	34
1.4.3	FARMACODINAMIA	35
1.4.4	FARMACOGENÉTICA/ FARMACOGENÓMICA	36
1.4.5	INDIVIDUALIZAR DOSIS DE ANTINEOPLÁSICOS	37
1.4.6	OTROS CONCEPTOS	38
1.4.7	IMPORTANCIA DE LA UNIÓN A PROTEÍNAS	39
1.5	IRINOTECÁN	41
1.5.1	FARMACOCINÉTICA	43
1.5.1.1	Perspectivas futuras de la farmacocinética del irinotecán	43
1.5.2	VÍA METABÓLICA DEL IRINOTECÁN	44
1.5.2.1	Activación del irinotecán por las carboxilesterasas	46
1.5.2.2	Oxidación del irinotecán por el citocromo P450	47
1.5.2.3	Neutralización y eliminación del SN-38 por la enzima UGT1A	48
1.5.2.4	Excreción del irinotecán y sus metabolitos por los transportadores	48
1.5.3	CARBOXILESTERASAS (CES)	48
1.5.4	CITOCROMO P450 (CYP3A)	49
1.5.5	ENZIMA URIDIN DIFOSFATO GLUCURONILTRANSFERASA (UGT)	49
1.5.6	TOPOISOMERASA I (TOPO-I)	50
1.5.7	LOS TRANSPORTADORES	50
1.5.8	FARMACODINAMIA DEL IRINOTECÁN	52
1.6	ENZIMA URIDINADIFOSFATO GLUCURONILTRANSFERASA (UGT)	53
1.6.1	EL LOCUS DEL GEN UGT1A	53

1.6.2	ISOFORMA UGT1A1.....	54
1.6.2.1	Farmacogenética del UGT1A1.....	56
1.6.3	VARIANTES IMPORTANTES.....	56
1.6.3.1	Alelo UGT1A1*28	56
1.6.3.2	Alelo UGT1A1*6	58
1.6.3.3	Otras variantes	59
1.6.3.4	Aplicación clínica	59
1.6.4	CONCLUSIONES	59
1.7	FACTORES CLÍNICOS Y FARMACOGENÉTICOS ASOCIADOS CON LA TOXICIDAD DEL IRINOTECÁN	60
1.7.1	INTRODUCCIÓN	60
1.7.2	FACTORES CLÍNICOS	60
1.7.2.1	Edad.....	60
1.7.2.2	Área de superficie corporal (ASC)	63
1.7.2.3	Sexo	64
1.7.2.4	Performance Status (PS).....	66
1.7.2.5	Tratamientos previos	66
1.7.2.6	Extensión de la enfermedad	67
1.7.2.7	Alteración del hemograma (HRF) basal.....	67
1.7.2.8	Alteración en la función renal	67
1.7.2.9	Alteración de función hepática	68
1.7.2.9.1	Bilirrubina basal.....	68
1.7.2.10	Esquema de administración	70
1.7.2.11	Consumo de tóxicos	71
1.7.2.12	Medicación concomitante y suplementos dietéticos	72
1.7.3	FACTORES FARMACOGENÉTICOS.....	72
1.8	CÓMO DISMINUIR LA TOXICIDAD INTESTINAL	72
1.8.1	ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR LA DIARREA TARDÍA	73
2	OBJETIVOS	75
3	HIPÓTESIS	79
4	MATERIAL Y MÉTODOS	83
4.1	LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO	85
4.2	POBLACIÓN	85
4.3	TRATAMIENTO	85
4.4	MUESTRAS	87
4.4.1	PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS	87

4.5	VARIABLES RECOGIDAS	88
4.6	DISEÑO DEL ESTUDIO FARMACOCINÉTICO	91
4.6.1	FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL	91
4.6.2	Modelo no lineal de efectos mixtos (NONMEM)	92
4.6.3	MODELO FARMACOCINÉTICO (Poujol y colaboradores).....	93
4.6.3.1	Validación del modelo.....	94
4.7	GENOTIPADO DE UGT1A1	95
4.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	96
5	RESULTADOS	99
5.1	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	101
5.2	COMPARACIÓN SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES	110
5.2.1	SEXO	110
5.2.2	EDAD: ≥ 70 vs. < 70 AÑOS	115
5.2.3	ÁREA DE SUPERFICIE CORPORAL (ASC)	122
5.2.4	HÁBITOS TÓXICOS	128
5.2.4.1	Fumar	128
5.2.4.2	Consumo de alcohol.....	133
5.2.5	BILIRRUBINA BASAL.....	138
5.2.5.1	Análisis de los pacientes con hiperbilirrubinemia basal	143
5.2.5.1.1	Descripción detallada.....	146
5.2.6	METASTASIS HEPÁTICAS.....	148
5.2.6.1	Metástasis viscerales vs. no metástasis viscerales.....	153
5.2.7	COLESTASIS BASAL	155
5.2.8	TÉCNICA LOCAL HEPÁTICA REALIZADA PREVIAMENTE	161
5.2.9	LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO.....	163
5.2.9.1	Tumor primario reseado vs. no reseado.....	168
5.2.10	ALTERACIONES EN LA HEMATIMETRÍA BASAL	168
5.2.10.1	Análisis conjunto de las alteraciones en la hematimetría.....	168
5.2.10.2	Anemia previa	173
5.2.10.3	Hematocrito (Hto.)	175
5.2.10.4	Leucopenia y neutropenia.....	177
5.2.11	MARCADORES TUMORALES ELEVADOS	178
5.2.12	LACTATO DESHIDROGENASA (LDH) ELEVADA.....	184
5.2.13	OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES	189
5.2.13.1	Performance Status (PS).....	189
5.2.13.2	Comorbilidad	193

5.2.13.3	Hipoalbuminemia	194
5.2.13.4	α 1 Glicoproteína ácida	195
5.2.13.5	Insuficiencia renal.....	197
5.2.13.6	Mutación del gen RAS	199
5.3	CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON TRATAMIENTOS PREVIOS	200
5.3.1	TRATAMIENTOS RECIBIDOS PREVIAMENTE	200
5.3.1.1	Quimioterapia previa	200
5.3.1.2	Radioterapia previa	206
5.3.1.3	Tratamiento adyuvante previo.....	209
5.3.2	USO DE ANTICUERPO CONCOMITANTE	210
5.3.2.1	Análisis exclusivo de pacientes que reciben anticuerpo	214
5.3.3	MOMENTO DEL ANÁLISIS.....	214
5.3.3.1	Número de línea de tratamiento	215
5.3.3.2	Número de ciclo	218
5.3.4	DISMINUCIÓN DE DOSIS.....	219
5.4	GENOTIPO	224
5.4.1	UG1A1*1/1 vs. UGT1A1 *1/28 vs. UGT1A1 *28/28.....	224
5.4.2	Población con y sin alelo *28	229
5.4.3	Homocigotos *28/28.....	231
5.5	FACTORES FARMACOCINÉTICOS	234
5.5.1	COMPARTIMENTO CENTRAL (V1)	234
5.5.2	COMPARTIMENTO PERIFÉRICO (V2)	234
5.5.3	ACLARAMIENTO DEL IRINOTECÁN	235
5.5.4	ACLARAMIENTO DEL SN-38.....	235
5.5.5	ÁREA BAJO LA CURVA DEL IRINOTECÁN	236
5.5.6	ÁREA BAJO LA CURVA DEL SN-38	237
5.5.7	ÁREA BAJO LA CURVA SN-38G/DOSIS	238
5.6	INDIVIDUOS DESTACADOS	239
5.6.1	CON NADA O ESCASA TOXICIDAD	239
5.6.2	VALORES EXTREMOS EN EFICACIA	245
5.6.3	VALORES FARMACOCINÉTICOS EXTREMOS	247
6	DISCUSIÓN	253
6.1	COMPARACIÓN POBLACIÓN GENERAL	255
6.2	CARACTERÍSTICAS BASALES.....	260
6.3	CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	277
6.4	GENOTIPO	279

6.5	ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO	280
6.6	PACIENTES SIN TOXICIDAD	281
7	CONCLUSIONES.....	283
8	BIBLIOGRAFÍA	287
9	GLOSARIO DE ABREVIATURAS	301

1 INTRODUCCIÓN

En la actualidad, gracias al avance en el estudio de las vías metabólicas y el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, se han desarrollado multitud de nuevos fármacos antineoplásicos. Esto conlleva una larga tarea, que tanto los pacientes, como el personal sanitario, laboratorios y las propias autoridades, desearían acelerar; un ejemplo de este afán, es que la supervivencia libre de progresión (SLP) se ha convertido en muchos estudios en el objetivo primario, ya que el objetivo de conseguir un beneficio en supervivencia global (SVG) para la aprobación del fármaco es muy largo y costoso.

Dentro de la farmacología, el estudio y el uso de fármacos citotóxicos es uno de los mayores desafíos por sus perfiles de eficacia tan estrechos y su alto potencial tóxico, a lo que hay que añadir la gran variabilidad existente en un mismo individuo. Esto ha llevado a la necesidad de estudiar factores moleculares predictores de toxicidad y eficacia. Cuando existen varias opciones de tratamiento, se acepta como tolerable una toxicidad grado (G) 4 en el 10% de los pacientes durante la búsqueda de la dosis óptima. Aunque algunos agentes quimioterápicos resultan tóxicos en un órgano específico, la mayoría son mielosupresores y presentan una toxicidad dependiente de la dosis sobre un gran número de células proliferativas, incluyendo las células normales de la médula ósea, la mucosa gastrointestinal, los folículos pilosos, etc. Esto hace que los oncólogos médicos tengan que valorar cuidadosamente el riesgo de los efectos secundarios frente a los beneficios potenciales del tratamiento en cada paciente de forma individualizada.

Las recomendaciones de las dosis y los esquemas de tratamiento de estos fármacos vienen determinadas por los resultados de ensayos clínicos, la mayoría ensayos fase III. Los pacientes que participan en estos, son exquisitamente elegidos, es decir, aunque constituyen la población diana a tratar, se excluyen aquellos que presentan disfunción de algún órgano, obesidad, edad avanzada, etc. Sin embargo, en la práctica clínica diaria la gran mayoría de los pacientes presentan alguna de estas características que constituye por sí misma un criterio de exclusión. Esto hace que existan escasos datos de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos con suficiente poder estadístico para apoyar las recomendaciones de dosis en estos pacientes, lo que en ocasiones conlleva que las dosis y el esquema utilizados sean arbitrarios, o extrapolados de los datos de poblaciones similares, pero sin una clara evidencia en la que basarse. De ahí la necesidad de realizar estos estudios en la “población del mundo real”, incluyendo análisis farmacocinéticos, farmacodinámicos y farmacogenómicos. Esto es así, porque la fotografía de un paciente habitual de nuestra consulta podría ser la de un anciano (infrarrepresentados en los ensayos), con algún grado de insuficiencia renal propia de la edad, cierta insuficiencia hepática derivada de la propia enfermedad o de ciertos hábitos tóxicos u otras enfermedades, pérdida de peso, todas ellas condiciones bien conocidas que afectan a la farmacocinética del fármaco. También es frecuente que estén polimedicados, lo que puede llevar a una interacción entre fármacos.

La realización de estudios clínicos conlleva una larga, dificultosa y costosa tarea. Para el desarrollo de los fármacos antineoplásicos se llevan a cabo múltiples pasos previos a su aprobación. El primer paso en la búsqueda de nuevos tratamientos comienza en el laboratorio, donde los investigadores desarrollan y estudian nuevas ideas; si una de ellas parece prometedora, se pasa a la siguiente fase que consiste en analizar el tratamiento en animales para conocer su actuación y los efectos secundarios que produce. Con posterioridad se realiza el estudio en personas: inicialmente se llevan a cabo estudios fase I, con el objetivo de definir las propiedades farmacocinéticas, tóxicas y determinar la dosis adecuada (toxicidad limitante de dosis (TLD) y máxima dosis tolerada (MDT)). A continuación se realizan los ensayos fase II, para evaluar la eficacia del fármaco en los distintos tipos histológicos o subtipos moleculares del

cáncer; si son positivos se pasa al estudio fase III, que pretende demostrar que el nuevo fármaco aporta beneficios clínicos y estadísticamente significativos respecto al tratamiento que había sido el estándar hasta el momento. Normalmente, cuando un tratamiento ha demostrado eficacia en un ensayo fase III, puede ser aprobado por las autoridades sanitarias para su empleo de forma generalizada. Por último, existen los ensayos fase IV que evalúan la eficacia del tratamiento después de haber aprobado su uso. A todos estos pasos, es necesario añadir el problema económico previo a su comercialización.

La dosis de estos fármacos se basa en la máxima dosis tolerada, porque presentan un estrecho margen terapéutico, y a su vez una toxicidad potencial considerable. La farmacología clínica ha tenido un gran impacto en la oncología, ya que intenta explicar científicamente y predecir las posibles causas de la variabilidad en la respuesta y la toxicidad a los fármacos. Los estudios farmacocinéticos, desempeñan un papel importante, no solo en el desarrollo preclínico y clínico del fármaco, sino también en la práctica clínica, donde se aplican sus resultados para obtener la máxima respuesta posible con una mínima toxicidad. Estos se han usado para: 1) valorar si la dosis administrada proporciona una exposición sistémica del fármaco efectiva; 2) monitorizar la variabilidad tanto en una misma persona como entre distintos pacientes; 3) valorar si los cambios en la disposición o el metabolismo del fármaco se relacionan con el desarrollo de la toxicidad o la falta de eficacia; 4) predecir o monitorizar las posibles interacciones entre fármacos que puedan influir en la eficacia o en la toxicidad del régimen.

Las relaciones entre la farmacocinética y la toxicidad, especialmente la hematológica, han sido bien estudiadas con algunos fármacos, como es el caso del etopósido, el irinotecán, el paclitaxel, el docetaxel y el pemetrexed. La relación entre el área bajo la curva (ABC) y la neutropenia, se ha representado con los modelos del efecto máximo (Emax). Por otro lado, la asociación entre la farmacocinética y la eficacia, es más difícil de establecer, debido a los múltiples factores que afectan a la respuesta tumoral (figura 1), así como al tiempo que transcurre entre el momento que se administra la dosis y el que se ve el efecto; esto se ha estudiado con el 5 fluorouracilo (5-FU). Por ello cada vez se emplean más los modelos poblacionales farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD), que hacen una estimación bayesiana de los parámetros farmacocinéticos individuales y los modelos paramétricos de tiempo transcurrido hasta el evento. Estos modelos PK/PD, nos permiten entender el efecto del fármaco y la enfermedad a lo largo del tiempo, investigar biomarcadores, cuantificar la variabilidad entre pacientes y desarrollar los ensayos. Además permiten explorar tanto los posibles efectos terapéuticos como los tóxicos. Los estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos se han convertido en una herramienta muy útil en los últimos años en el desarrollo de los fármacos, a través de la comprensión temprana, la identificación y la cuantificación de varias relaciones de dosis-respuesta, y sirven como motor para el desarrollo de los modelos paramétricos. Los tres modelos PK/PD más utilizados son el modelo de inhibición del crecimiento tumoral para la respuesta tumoral (TGI), el modelo indirecto de respuesta a los biomarcadores (IDR) y el modelo de mielosupresión para leucocitos, neutrófilos y plaquetas.

A diferencia de otros fármacos, la monitorización de los agentes citotóxicos es muy compleja. Existen distintas razones por las que esta monitorización no se lleva a cabo de forma completa: 1) la escasez de datos sobre la farmacología y la farmacocinética de la mayoría de los tratamientos, 2) la concentración plasmática es un método indirecto de medición del fármaco en el tejido diana, 3) el largo tiempo transcurrido entre la medición plasmática y la valoración de verdadera respuesta al fármaco, 4) la dificultad para identificar la relación entre la concentración y el efecto, ya que se suele administrar una combinación de varios fármacos, 5)

el cáncer es un grupo heterogéneo de enfermedades con características propias que afectan a la sensibilidad y/o a la resistencia al fármaco (figura 2).

En algunas situaciones se ha conseguido superar estas limitaciones como es el caso del metotrexato a altas dosis y la infusión del 5-FU. Esto supone la necesidad de establecer guías de monitorización de fármacos en oncología y para ello es preciso definir mejor la relación entre la concentración- y el efecto y utilizar los modelos de población PK/PD.



Figura 1: Factores que afectan a la variabilidad interindividual.

Los fármacos citotóxicos cumplen muchos de los criterios comúnmente definidos como “requisitos previos a la realización de una monitorización del fármaco”; lo que hace de esta monitorización no solo algo necesario, sino también atractivo y desafiante. Cabe destacar:

- 1- La gran diferencia interindividual (del 50% en el aclaramiento (CL) de algunos fármacos). Esta diferencia se puede deber a las variaciones genéticas, ambientales, así como al estado funcional de los pacientes.
- 2- La relación descrita entre las concentraciones plasmáticas y los datos farmacodinámicos, como el porcentaje de disminución de neutrófilos. El parámetro farmacocinético más importante de la biodisponibilidad es el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (ABC). Refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Muchas áreas bajo la curva de los citotóxicos se

correlacionan mejor con los datos farmacodinámicos que con las concentraciones específicas, como por ejemplo la concentración plasmática máxima al final de la infusión o la concentración residual.

- 3- El tercero de los requisitos previos (ejemplo: tiempo transcurrido entre los efectos farmacodinámicos objetivos y el tiempo en el que se mide la concentración plasmática), se cumple, ya que la medición del ABC se suele realizar uno o dos días después de la infusión, y el nadir, tanto de plaquetas como de neutrófilos se observa una o dos semanas tras la administración de la quimioterapia (QT) que varía según el régimen utilizado.

Los motivos expuestos nos permiten entender por qué no se realiza de forma rutinaria la monitorización de los fármacos citotóxicos. Así, el área bajo la curva específico de un individuo se obtiene tras la administración del fármaco. Incluso en el caso en el que se observe que el valor del ABC difiere mucho del “área bajo la curva diana”, no se puede realizar ninguna modificación de la dosis, ya que esta ha sido administrada con anterioridad; sin embargo, sí se podría modificar en el segundo ciclo, basándose en los datos obtenidos durante el primero. En la práctica clínica, solo se disminuye la dosis ante la existencia de toxicidad o comorbilidad/fragilidad del paciente, sin embargo la monitorización de fármacos podría ayudar a ajustar la siguiente dosis de una forma individualizada teniendo en cuenta también los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Otra razón que dificulta su realización es que la mayoría son regímenes de poliquimioterapia, por lo que la determinación del ABC de un fármaco específico requeriría un gran número de muestras sanguíneas, con lo que esto supone para el paciente y su calidad de vida, así como la dificultad de realizarlo en el ámbito sanitario actual; por lo que en estos casos de poliquimioterapia es más difícil establecer la relación farmacocinética- farmacodinámica y calcular los valores del área bajo la curva. A esto se añade el alto coste de los mismos y la ausencia de estudios de validación prospectivos de la monitorización de estos fármacos.

Como ya se ha comentado previamente, los factores genéticos también contribuyen a la respuesta y a la toxicidad de los fármacos. Además, los datos publicados de estudios farmacogenéticos son muy contradictorios. Una proporción significativa de la variabilidad en la respuesta se atribuye a factores genéticos a través de la modulación farmacocinética y farmacodinámica. Pero esta variabilidad es multifactorial, influyendo factores fisiopatológicos, ambientales, dieta, interacciones farmacológicas, etc. Por eso, la finalidad de los estudios farmacogenéticos es la investigación de los genes que codifican los transportadores, las enzimas que participan en el metabolismo y las dianas de los fármacos, y así identificar aquellos individuos con mayor o menor probabilidad de responder al tratamiento o de desarrollar toxicidad con el mismo. Pero la posibilidad de llevar a cabo en la clínica estos estudios farmacogenómicos todavía se enfrenta a varios desafíos, incluyendo los siguientes:

- La necesidad de marcadores validados aprobados por la administración.
- La disponibilidad de estudios aprobados.
- El acceso a los ensayos aprobados a través de buenas prácticas de laboratorio o laboratorios regulados.
- La disponibilidad de algoritmos de dosificación que tengan en cuenta los análisis farmacogenómicos.
- Una infraestructura adecuada de entrega de pruebas, resultados y recomendaciones de dosis a la clínica, y viceversa (para el ajuste de los algoritmos basados en la vigilancia posterior a la comercialización).

La combinación del uso de la monitorización de fármacos clásica y el análisis del genotipo para conocer la capacidad metabólica del fármaco, se considera la forma más sofisticada para individualizar la dosis de algunos fármacos, como por ejemplo el metotrexato, la mercaptopurina, el irinotecán y el 5-FU.

Todas las dificultades previamente mencionadas, así como el gran avance que supondría el ajuste de las dosis de cada fármaco de forma individual las dosis de cada fármaco, hacen de esta área un ámbito atractivo y de gran utilidad en la actualidad. Sobre todo para fármacos como el irinotecán, que supone uno de los tres pilares básicos del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRM), uno de los tumores más frecuentes. La individualización del tratamiento según los resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos, permitiría la administración de dosis superiores o no (si los riesgos superan al beneficio), con menos toxicidad potencial y con el consiguiente beneficio en la tasa de respuestas y en la supervivencia (figura 2). Esto supondría una mejora de la calidad de vida, que en muchas ocasiones, es el objetivo principal del tratamiento en estos pacientes.

Otra área de gran interés es el estudio del efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos o farmacogenética. Por eso es importante el estudio del genotipo de la proteína uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT), que es una de las enzimas más importantes en el metabolismo del irinotecán. Además esta enzima desempeña un papel crítico en la glucuronización de múltiples sustratos, por lo que cualquier variación que experimente supone consecuencias farmacológicas y fisiológicas importantes.

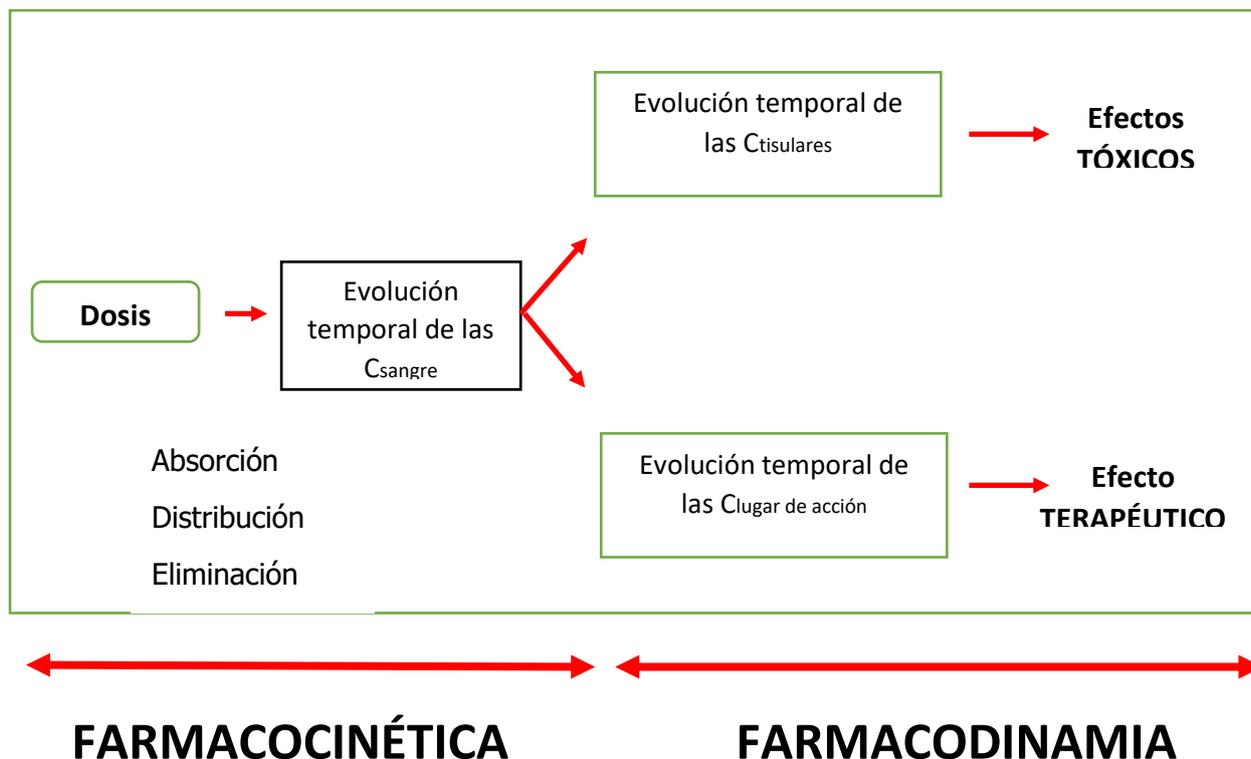


Figura 2: Necesidad de individualizar la dosis. C= concentración.

1.1 BÚSQUEDA DE UN TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

La búsqueda de biomarcadores tiene la finalidad de disminuir la toxicidad inducida por los fármacos citotóxicos e identificar potenciales marcadores de respuesta. Para ello, la farmacogenética se presenta como una estrategia prometedora y deseable a la hora de individualizar los tratamientos. En el cáncer colorrectal, los fármacos que tradicionalmente componen los pilares del tratamiento, (5-FU, el oxaliplatino e irinotecán) muestran un riesgo de toxicidad no desdeñable. Así, a nivel hepático, se ha identificado la enfermedad del hígado graso no alcohólico tras el 5-FU, el síndrome de obstrucción sinusoidal secundario al oxaliplatino y la esteatohepatitis producida por el irinotecán. Han sido muy estudiados los polimorfismos de las enzimas responsables de la degradación de las fluoropirimidinas (ejemplo: dihidropirimidina deshidrogenasa), pero estos biomarcadores no se usan en la práctica clínica habitual. Esto es así, porque la individualización del tratamiento conlleva un alto coste, que se complica por la dificultad de identificar los numerosos factores que influyen en el metabolismo de los distintos fármacos; además, en muchas ocasiones se utilizan regímenes de poliquimioterapia.

IRINOTECÁN:

El estudio de la farmacogenética del irinotecán se focaliza principalmente en las diferencias interindividuales de las alteraciones genéticas en los genes que codifican los transportadores transmembrana, así como de las enzimas encargadas de su metabolismo. En la tabla 1 se exponen algunos de los biomarcadores de eficacia y toxicidad del irinotecán en el cáncer colorrectal.

Gene	Transcript	Protein	SNP	Effect	Ref.
ABCB1	-	-	rs11288503	Decreased clearance of irinotecan	Mathijssen <i>et al.</i> ^[100] 2003
ABCB1	-	-	rs112503T-rs2032582T-rs1045642T haplotype	Higher levels of SN-38	Sai <i>et al.</i> ^[104] 2010
	-	-	rs112503T-rs2032582T-rs1045642T haplotype	Shorter OS	Glimelius <i>et al.</i> ^[106] 2010
ABCG2	-	-	rs7699188	Associate with RR	De Mattia <i>et al.</i> ^[103] 2013
	-	-	GG genotype in rs425215	Higher GI toxicity	Di Martino <i>et al.</i> ^[117] 2011
ABCC2	-	-	CC genotype in rs717620	Longer PFS	Akiyama <i>et al.</i> ^[109] 2012
	-	-	CC genotype in rs562	Higher GI toxicity	Di Martino <i>et al.</i> ^[117] 2011
SLCO1B1	-	-	GA/AA genotype in rs2306283	Higher RR	Huang <i>et al.</i> ^[110] 2013
	-	-	GA genotype in rs 2306283	Lower GI toxicity	Di Martino <i>et al.</i> ^[117] 2011
SLC19A1	-	-	GG genotype in rs1051266	Higher RR	Huang <i>et al.</i> ^[102] 2013
UGT1A1	-	-	28 allele in rs8175347 ¹	No association with RR	Dias <i>et al.</i> ^[115] 2012
	-	-	28 allele in rs8175347 ¹	Lower RR	Marcuello <i>et al.</i> ^[114] 2011
	-	-	28 allele in rs8175347 ¹	Reduced activity of UGT1A1	Swen <i>et al.</i> ^[62] 2011
	-	-	28 allele in rs8175347 ¹	Increased toxicity, dose reduction recommended	Swen <i>et al.</i> ^[62] 2011

Tabla 1: Biomarcadores de eficacia y toxicidad (1).

Biomarcadores del irinotecán y resistencia a la quimioterapia en el cáncer colorrectal:

Si fuéramos capaces de conocer biomarcadores que identifiquen aquellos pacientes que van a obtener poco o ningún beneficio de una terapia, se podría establecer un tratamiento individualizado y con más posibilidad de éxito, a la vez que se evitaría la toxicidad del mismo y por otro lado la reducción del coste.

La deficiencia de la proteína ABCB1a/b; ABCG2 (-/-) en modelos de ratones aumenta de forma significativa la concentración cerebral de los análogos de la camptotecina, lo que sugiere que el

gen ABCC4 puede tener un papel importante en la expulsión del irinotecán (2); por otro lado se ha observado que el 5-FU disminuye de forma significativa la expresión de los genes ABCC2, ABCG2 y ABCB1 en el intestino delgado y aumenta la concentración de SN-38 (7-etil-hidroxicamptotecina) en el torrente sanguíneo (3). Así, en los modelos en ratas se ha descrito una acción sinérgica de ambos fármacos, en un régimen de poliquimioterapia como el FOLFIRI (5-FU, leucovorin (LV) e irinotecán), sobre los transportadores. Se ha observado que las células tumorales, comparadas con las normales, regulan a la baja los transcritos de los genes ABCB1, ABCC4 y ABCG2, por lo que parece que los tumores colorrectales presentan favorables perfiles de expresión de los transportadores ABC. El polimorfismo rs 1128503 en el gen ABCB1 se ha asociado con una disminución del aclaramiento del irinotecán; se han encontrado mayores niveles de SN-38 en los portadores del haplotipo *2 en ABCB1 (1236C>T, 2677G>T y 3435C>T), por otro lado, el polimorfismo rs2032582 en el gen ABCB1 no se ha asociado a ningún parámetro farmacocinético (4).

Las variantes 15622C>T y rs7699188 en el gen ABCG2, se han relacionado con la tasa de respuestas en los pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento con FOLFIRI (4) y el haplotipo ABCC2*2 se ha asociado con un menor aclaramiento del irinotecán en caucásicos (5).

El papel de las carboxilesterasas (CES 1 y 2) ha sido ampliamente estudiado, y fueron Sai y colaboradores (6) los primeros en sugerir la influencia de las variaciones genéticas en la CES 1 funcional y por consiguiente en la formación de SN-38. Posteriormente se han publicado datos sobre la expresión reducida de ARNm de UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6 y 1A9 y la sobreexpresión de UGT1A5, UGT1A8 y UGT1A10 en las células de los tumores colorrectales comparadas con los tejidos normales del mismo individuo (7).

Son múltiples los estudios que dosifican el irinotecán en función del genotipo de UGT1A1. Como ejemplo de ello, un estudio publicado en 2011 (8) que analizó si la dosis bisemanal estándar de 180 mg/m² se podría escalar a 450 mg/m² en los pacientes con genotipo UGT1A1*1/*28, y en aquellos con genotipo UGT1A1*28/*28 experimentó la dosis de 150 mg/m²; la máxima dosis tolerada fue de 390 mg/m² en aquellos con el genotipo UGT1A1*1/*1, de 340 mg/m² en los pacientes con UGT1A1*1/*28 y de 130 mg/m² con el genotipo UGT1A1*28/*28; la tasa de respuestas fue mayor en los que tenían genotipo UGT1A1*1/*1 (60%), frente al 39% en UGT1A1*1/*28 y 13% en UGT1A1*28/*28. En un metaanálisis, publicado por Dias y colaboradores (9), no se observó que el genotipo de UGT1A1 influyera en la respuesta.

Biomarcadores del irinotecán en la toxicidad en el cáncer colorrectal:

Existen datos prometedores con relación a los transportadores ABC, pero en términos prácticos *The Royal Dutch Pharmacists Association* (RDPA) (10), solo hace recomendaciones respecto al genotipo UGT1A1; solo se han recomendado ajustes de dosis en regímenes con dosis de irinotecán de 250 mg/m² o superiores, por lo que no es aplicable al régimen de FOLFIRI.

1.2 LAS CIFRAS DEL CÁNCER

1.2.1 A NIVEL MUNDIAL

A pesar de las mejoras diagnósticas y los métodos de detección precoz, la incidencia del cáncer a nivel global continúa aumentando, y sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad del mundo. En 2012 se registraron 14 millones de casos nuevos de cáncer, 8,2 millones de muertes relacionadas con el mismo y 32,6 millones de personas vivieron con cáncer en los cinco años posteriores al diagnóstico (11) (figura 3). El 57% (8 millones) de los nuevos casos de cáncer, el 65% (5,3 millones) de las muertes secundarias al mismo y el 48% (15,6 millones) de los casos prevalentes de cáncer a cinco años ocurrieron en los países menos desarrollados (11). Esto se debe no solo a los hábitos tóxicos (cancerígenos conocidos) y al aumento de la edad de la población, sino también a la mejora e implantación de los métodos de detección precoz. Se estima que la frecuencia aumentará en un 70% en las próximas décadas (el número de nuevos casos ascenderá a 22 millones). Aproximadamente un 30% de las muertes por cáncer son debidas a cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos: el índice de masa corporal elevado, la dieta inadecuada, la falta de actividad física, el consumo de tabaco y la ingesta de alcohol.

A nivel global, los tumores más frecuentemente diagnosticados en varones en 2012 fueron el cáncer de pulmón, el de próstata, el colorrectal, el de estómago y el de hígado y en mujeres fueron el cáncer de mama, el colorrectal, el de pulmón, el de cérvix y el de estómago. El que más fallecimientos provocó fue el cáncer de pulmón seguido del de hígado, el gástrico y el colorrectal.

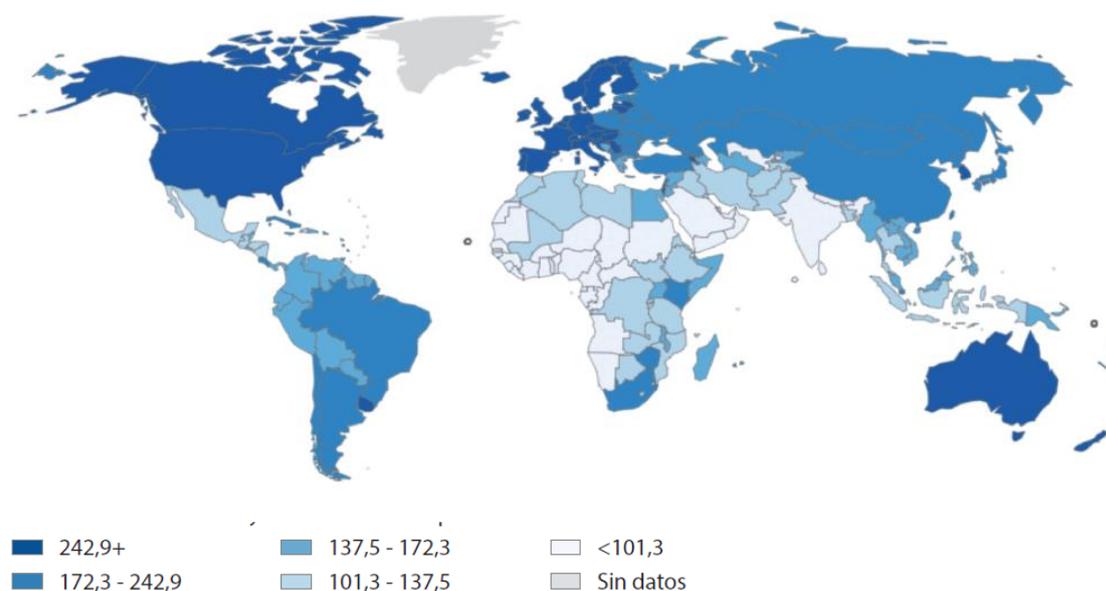


Figura 3: Tasas de incidencia relativa de cáncer ajustada por edad en el mundo (se excluye el cáncer de piel no melanoma) (12).

En Estados Unidos (EEUU) los datos se recogen de forma mucho más exhaustiva que en otros países, y determinan que el cáncer es la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiacas. El Instituto Nacional del Cáncer (*Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program*), estima que durante el año 2016 se diagnosticarán 1.685.210 nuevos casos de cáncer y que será la causa de 595.690 muertes. En la figura 4, se muestra la tendencia en la incidencia y tasa de muerte por sexos.

En EEUU estiman que en el año 2016 se diagnosticarán 95.270 nuevos casos de cáncer de colon y 39.220 de recto y la cifra de muertes en conjunto será de 49.190. Tanto en hombres como en mujeres será el tercero en frecuencia, en ambos aproximadamente el 8% del número de diagnósticos totales y se estima también un 8% de muertes en cada sexo (13).

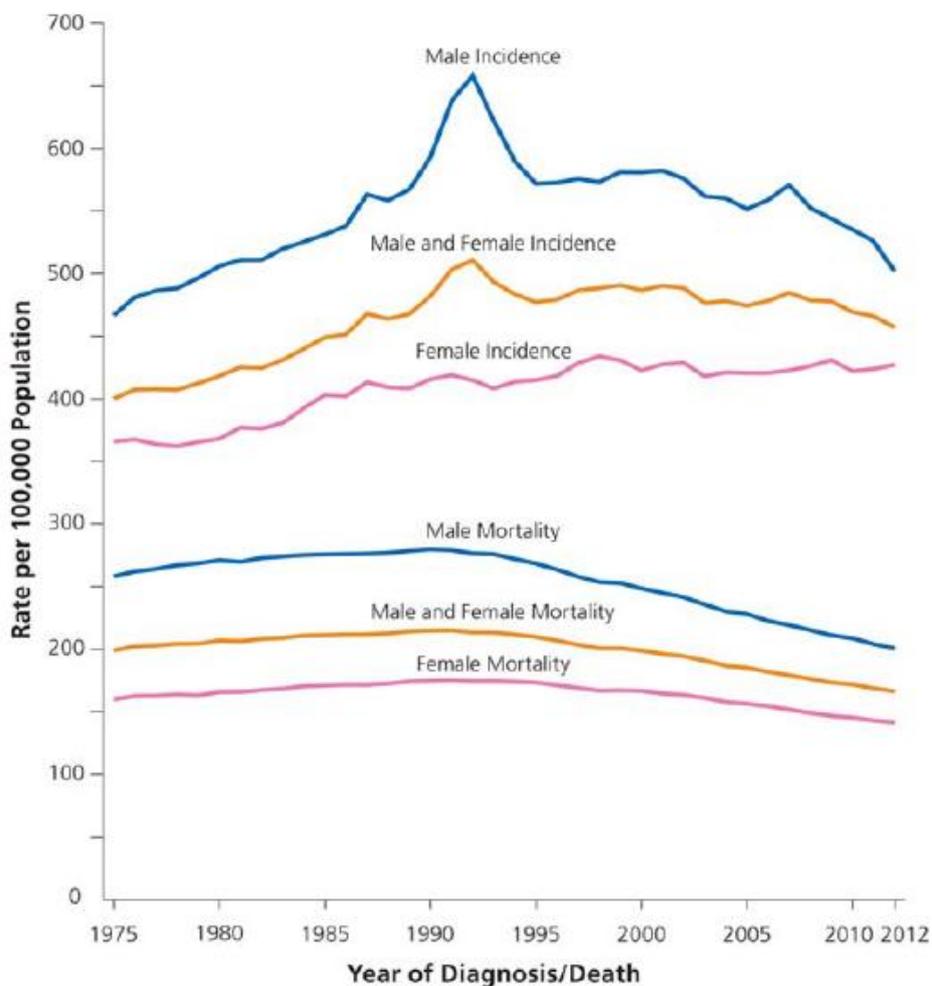


Figura 4. Tendencia en la incidencia y muerte por sexos en EEUU, 1975-2012. (13).

En la figura 5 se muestra la tendencia en la incidencia de cáncer colorrectal (entre otros), en ambos sexos en EEUU. El descenso progresivo desde 1980 se debe tanto al cambio en los factores de riesgo (cambio en los hábitos tóxicos) como a la implantación de campañas de detección precoz, lo que ha permitido la resección de lesiones precancerosas mediante colonoscopia.

Debido al descenso del hábito tabáquico, al diagnóstico precoz y al avance en los tratamientos, en EEUU se ha producido un descenso de la mortalidad del 23% desde 1991 a 2012 (14).

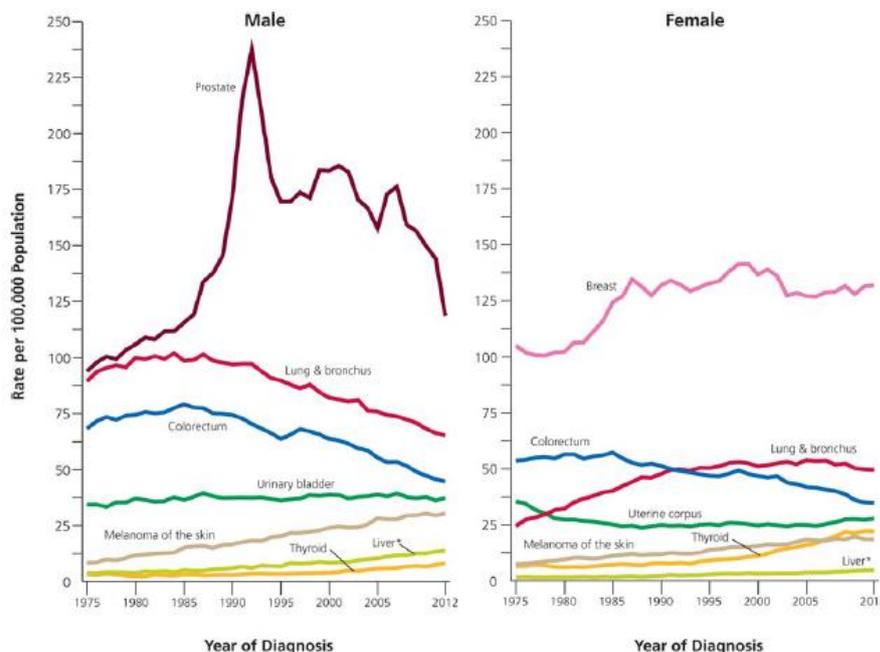


Figura 5: Tendencia en la incidencia de cáncer colorrectal por sexos en EEUU. (13).

1.2.2 EUROPA

En Europa en el año 2013, un 26% de las muertes fueron secundarias a cáncer, 29,3% en hombres y 22,7% en mujeres. En la tabla 2 se muestra la incidencia en los distintos países. En un extremo se encuentran los Países Bajos y Dinamarca en los que el número total de muertes superó el 30%, y en el extremo opuesto están Bulgaria, Rumania y Lituania con menos del 20% de todas las muertes (15).

	Number of deaths (number)	Share of all deaths			Standardised death rate (per 100 000 inhabitants)				
		Total	Males (%)	Females	Total	Males	Females	Persons aged < 65 years	Persons aged 65 and over
EU-28	1 294 194	26.0	29.3	22.7	265.1	354.6	202.7	80.8	1 026.1
Belgium	27 361	25.2	28.6	21.9	259.5	345.4	200.5	75.0	1 021.1
Bulgaria	18 169	17.5	19.9	14.8	245.9	344.5	174.9	102.9	836.4
Czech Republic	27 108	24.9	27.4	22.3	289.7	389.2	223.5	86.2	1 129.4
Denmark	15 256	29.2	30.8	27.6	301.6	365.5	258.4	75.8	1 233.7
Germany	224 221	25.0	28.3	22.0	256.2	332.6	204.5	75.0	1 004.0
Estonia	3 679	23.9	26.9	21.1	291.1	468.7	207.3	84.6	1 143.7
Ireland	8 721	29.6	30.8	28.3	286.2	347.4	244.1	70.4	1 176.9
Greece	28 816	25.9	30.6	20.9	250.2	344.3	175.6	76.9	965.7
Spain	107 000	27.5	33.0	21.8	238.9	346.2	160.4	74.1	919.5
France	155 618	27.4	31.4	23.2	245.0	342.0	176.2	80.1	925.5
Croatia	13 803	27.3	31.5	23.2	333.8	477.0	242.5	110.5	1 255.7
Italy	167 648	28.1	32.7	23.8	250.6	339.1	190.0	67.1	1 008.2
Cyprus	1 249	24.2	26.3	21.7	202.3	266.6	151.0	52.4	821.5
Latvia	5 957	20.7	23.5	18.3	300.6	476.1	215.5	105.6	1 105.5
Lithuania	7 838	19.1	21.0	17.1	272.6	424.9	192.2	104.2	967.9
Luxembourg	1 037	27.3	30.4	24.3	243.8	315.8	196.3	68.2	968.8
Hungary	32 733	25.9	28.8	23.0	352.1	487.2	268.1	143.0	1 215.1
Malta	853	26.3	28.3	24.3	230.4	295.0	186.8	58.9	938.5
Netherlands	42 522	30.1	33.8	26.7	284.4	362.4	233.1	77.4	1 138.7
Austria	20 144	25.6	29.0	22.6	249.7	329.8	198.2	70.9	987.8
Poland	94 179	24.3	25.8	22.6	292.4	410.7	219.8	102.4	1 076.9
Portugal	25 899	24.3	28.5	19.9	243.0	350.6	167.4	80.6	913.4
Romania	49 289	20.0	22.6	17.1	269.7	374.5	194.1	118.4	894.5
Slovenia	6 073	31.6	35.7	27.5	314.7	445.2	234.7	91.8	1 234.6
Slovakia	13 444	25.8	28.9	22.5	327.1	476.8	234.4	107.1	1 235.2
Finland	11 896	23.2	24.6	21.7	223.0	288.1	182.0	56.0	912.3
Sweden	22 208	24.7	26.4	23.0	236.8	282.4	207.8	55.4	985.8
United Kingdom	161 473	28.2	30.7	25.8	279.6	342.0	236.1	69.8	1 145.6
Liechtenstein	76	31.3	27.9	34.7	248.3	241.7	254.0	64.5	1 006.8
Norway	10 721	26.7	29.7	23.9	252.9	317.3	210.3	61.6	1 042.5
Switzerland	16 721	25.8	29.6	22.3	223.5	294.2	176.4	57.4	909.3
Serbia	21 108	21.1	23.8	18.2	297.9	391.2	229.0	121.9	1 024.7
Turkey	74 455	20.9	24.9	16.0	186.4	272.5	115.6	70.8	663.6

Tabla 2: Incidencia de muertes en los distintos países europeos. (15).

Las tasas estimadas de incidencia de cáncer de colon, ajustadas a la población estándar europea aumentaron del 31,3 del quinquenio 1993-1997 al 42,1 por 100.000 habitantes en el quinquenio 2003-2007 en hombres (incremento del 35%) y del 22,6 al 25,1 por 100.000 habitantes en mujeres (incremento del 11%) (16). En Europa la tasa estandarizada de muertes por cáncer colorrectal fue mayor en hombres que en mujeres, y también superior en la población mayor de 65 años, en concreto 17 veces mayor (16).

1.2.3 ESPAÑA

En la tabla 3 se recogen los datos de incidencia de cáncer en España en el año 2012 (excluyendo tumores cutáneos no melanoma) y las cifras que se estiman para el año 2020 (12).

Año	Número estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012	Todas las edades	128.550	86.984	215.534
	< 65 años	46.202	39.225	85.427
	> = 65 años	82.348	47.759	130.107
2020	Todas las edades	148.998	97.715	246.713
	< 65 años	54.031	43.251	97.282
	> = 65 años	94.967	54.464	149.431

Tabla 3: Estimación de la incidencia de cáncer (excluyendo tumores cutáneos no melanoma) en España en 2012 y predicción para 2020, distribución por grupos de edad y sexo. (12).

Tal y como se muestra en la tabla 3, la incidencia en hombres es mayor, tanto en las cifras registradas como en las estimadas, aunque en los últimos años la diferencia entre ambos sexos está disminuyendo, en gran parte debido al aumento del hábito tabáquico en el sexo femenino, lo que ha provocado que a medida que ha ido disminuyendo la incidencia de cáncer de pulmón entre los varones, en las mujeres ha alcanzado un pico que se mantiene, después de un aumento progresivo en las últimas 2 décadas (17).

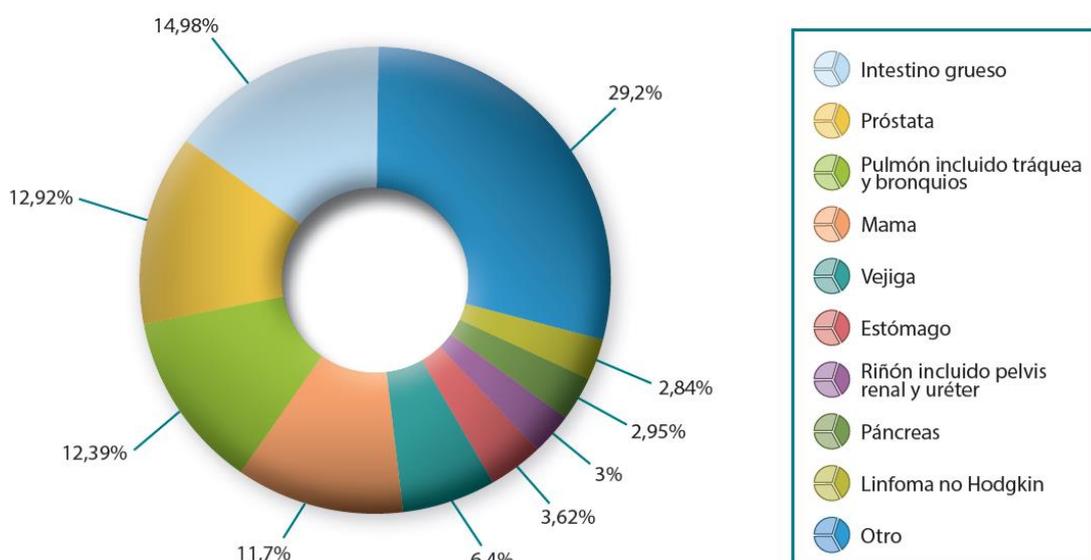


Figura 6: Incidencia de los distintos tipos de cáncer en España. (12).

En el figura 6, se refleja la incidencia de los distintos tipos de tumores en España en el año 2012, siendo los diagnosticados con mayor frecuencia el cáncer de colon (32.240 casos nuevos), seguido del de próstata (27.853 casos nuevos), pulmón (26.715 casos nuevos) y mama (25.215 casos nuevos) (12).

Estos datos cambian cuando se realiza el análisis por sexos, ya que en varones el más frecuente es el cáncer de próstata (27.853 casos nuevos), seguido del cáncer de pulmón (21.780 casos nuevos), del de colon (19.261 casos nuevos), vejiga (11.584 casos nuevos) y del cáncer gástrico (4.866 casos nuevos). Mientras que en las mujeres los que se diagnosticaron con más frecuencia en el año 2012 fueron el cáncer de mama en primer lugar (25.215 casos nuevos), seguido del cáncer de colon (12.979 casos nuevos), del de útero (5.121 casos nuevos), pulmón (4.935 casos nuevos) y de ovario (3.236 casos nuevos).

La incidencia en España es similar a la de los países del entorno más directo (18). En la figura 3 se muestra la incidencia ajustada por la edad (para obviar el efecto del envejecimiento) a nivel mundial, y en la figura 7 en Europa (12).

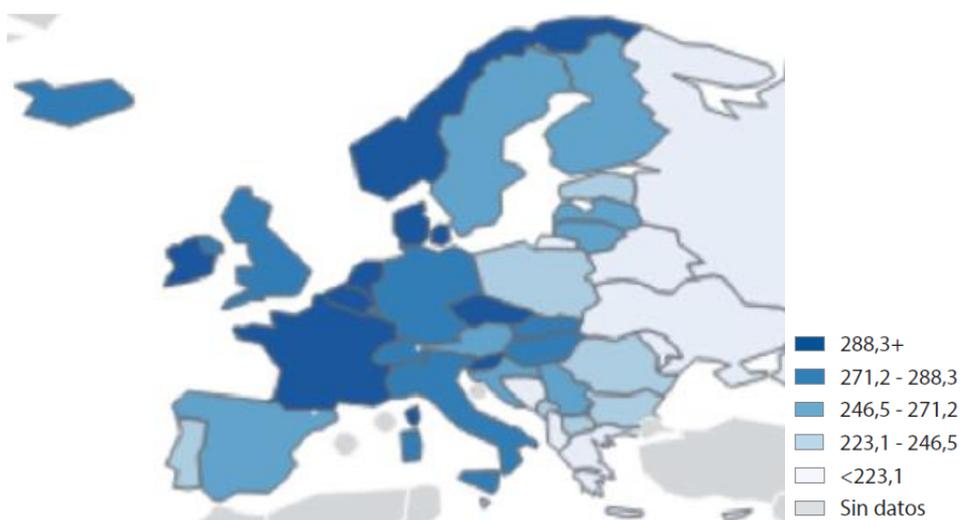


Figura 7: Tasas de incidencia relativa de cáncer ajustada por edad en Europa. Se excluye el cáncer de piel no melanoma. (12).

Además de los problemas de morbilidad y mortalidad, el aumento tanto de la incidencia como de la prevalencia del cáncer, supone un alto consumo de recursos. En el año 2014, los tumores fueron la cuarta causa de ingreso hospitalario en varones (1.044 ingresos/100.000 habitantes) y la quinta en mujeres (912 ingresos /100.000 habitantes), incidencia que se mantuvo similar a los años previos. Debido a las diferencias en la mortalidad entre los distintos tumores, los más prevalentes en el 2012 fueron el cáncer de próstata, seguido del de mama y del de intestino grueso; en varones el de próstata e intestino grueso y en mujeres el de mama e intestino grueso.

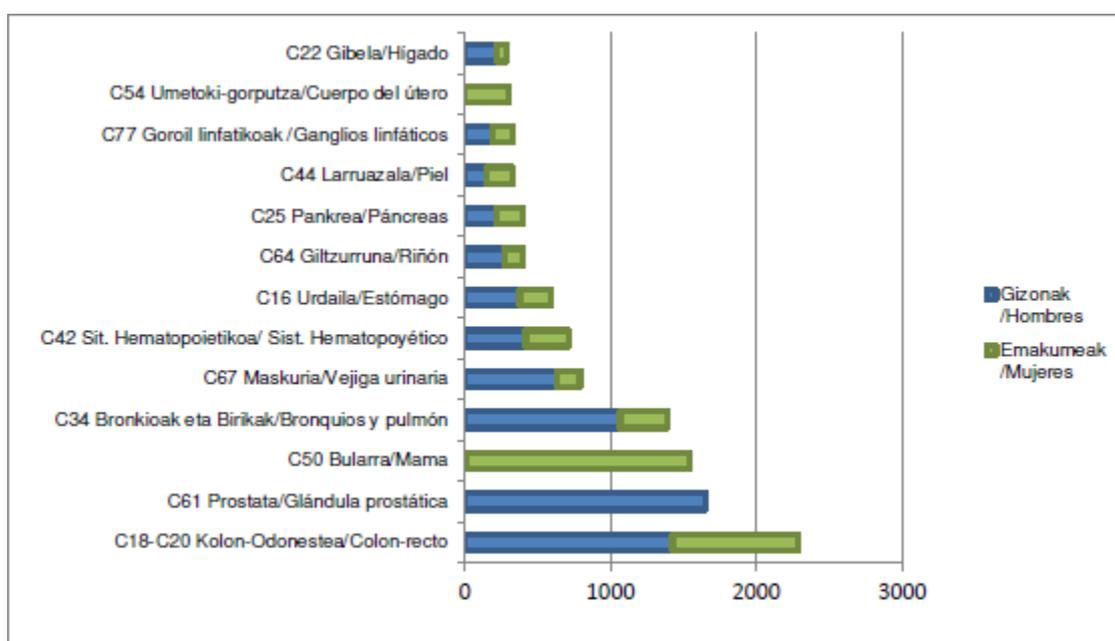
El número de fallecimientos en España secundarios al cáncer en el año 2012 fue de 102.762 (63.579 casos en varones y 39.183 en mujeres). Teniendo en cuenta las estimaciones poblacionales de las Naciones Unidas, se calcula que en España en el año 2020, 117.859 personas fallecerán por cáncer (73.424 varones y 44.435 mujeres). Según los datos de la Red Española de Registros de Cáncer (18), el cáncer es ya la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio en la población general y la primera causa de muerte en varones. Sin embargo, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística, la principal

causa de muerte en los hospitales españoles fue el cáncer (24,2%). Los tumores que más fallecimientos causaron en la población general fueron el cáncer de pulmón (21.118 muertes) y el cáncer de colon (14.700 muertes), seguidos a una gran distancia del cáncer de mama (6.075 muertes), del de páncreas (5.720 casos) y de próstata (5.481 muertes). En varones el primer puesto lo ocupó el cáncer de pulmón seguido de colon y próstata y en mujeres el cáncer de mama en primer lugar, seguido del de colon y pulmón (18).

1.2.4 PAÍS VASCO

En Euskadi, que cuenta con un Registro Poblacional de Cáncer y un Registro de Mortalidad, hasta la puesta en marcha del Programa de Cribado (2009) se observaron aumentos en la incidencia, cierta estabilización en la mortalidad y un aumento en la supervivencia relativa, analizando los datos desde 1986-2008 (19). Se apreció un aumento en la incidencia y la mortalidad en cáncer de colon a lo largo del periodo en ambos sexos.

En el año 2012 se registraron 1.588 casos de cáncer de colon, lo que supone una tasa bruta de 72,5. En la gráfica 1 se muestra la localización más frecuente en ambos sexos (18).



Gráfica 1. Localización de los tumores más frecuente en el País Vasco. (18).

1.2.5 PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ

Aproximadamente un 95% de los casos de cáncer colorrectal serían susceptibles de un tratamiento quirúrgico si se diagnosticaran en estadios precoces (pólipo premaligno) (20), y varios estudios han demostrado una reducción importante de la mortalidad tras la implementación de los programas de detección precoz (21, 22).

La Asociación Americana del Cáncer recomienda realizar pruebas de detección precoz a partir de los 50 años en la población general, y en aquellos individuos con mayor riesgo, como son los que tienen historia familiar, se debería empezar antes (23).

En Europa, a pesar de las recomendaciones, continúan existiendo grandes diferencias entre los distintos países. En 2003, el Consejo Europeo recomendó a los estados miembros que desarrollaran programas de cribado de cáncer de mama, de cuello de útero y de colorrectal. En 2008 solo 12 de los 22 estados miembros habían establecido programas de detección precoz de

cáncer colorrectal. En 2010, las primeras guías europeas establecieron los niveles de calidad de diagnóstico (24). En 2009, 19 de los 27 estados miembros tenían un programa en marcha (25). Como se muestra en la figura 8, en 2013 aumentaron los países con programa piloto en marcha.

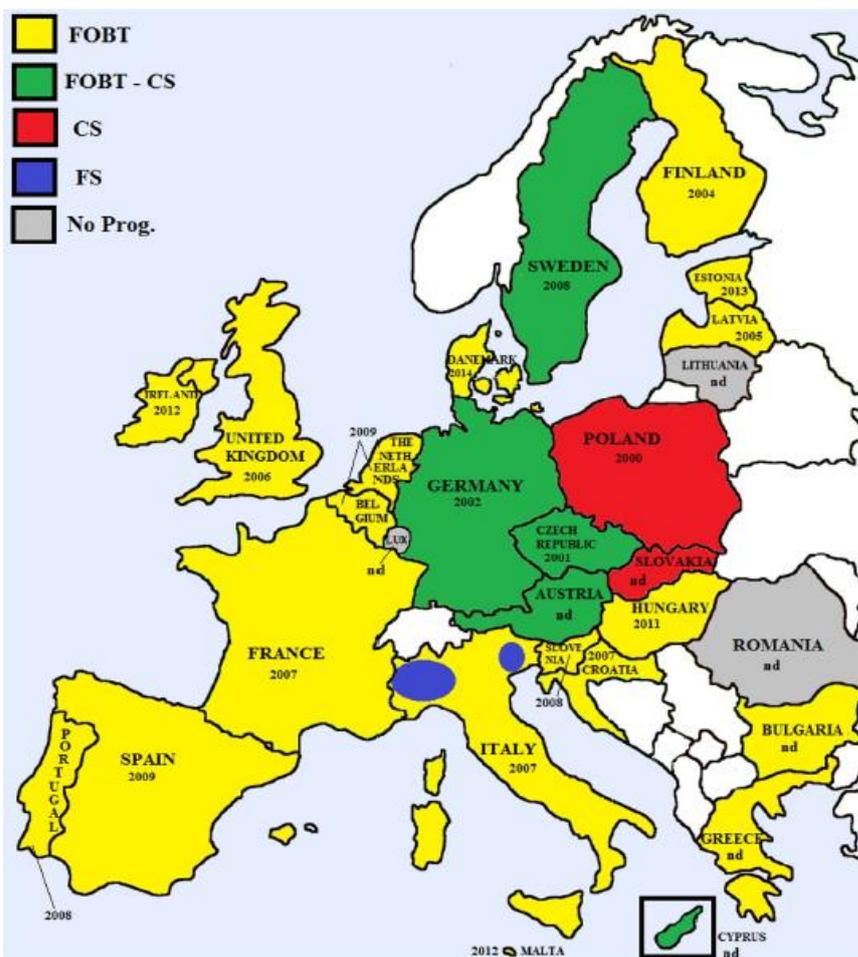


Figura 8: Distribución de los programas de detección precoz en EU28 en 2013. (26). FOBT= test de sangre oculta en heces; CS= colonoscopia; FS= sigmoidoscopia.

En España tras llevarse a cabo un programa piloto en Cataluña, se estableció un programa nacional consistente en realizar un análisis de sangre oculto en heces de forma bienal en la población con edad comprendida entre los 50 y 69 años (27)

En el año 2009 se inició en Euskadi el programa de cribado del cáncer colorrectal. En el primer trimestre de 2014 la cobertura de la población por primera invitación llegó a prácticamente el 100% y el 65% por segunda invitación. Se estima una población de 586.700 personas. Los datos a destacar son, por una parte, la alta tasa de participación, por encima de los estándares de la Guía Europea y programas similares y, por otra, la alta tasa de detección de lesiones en comparación también con los estándares de la Guía Europea. En la tabla 4, se recogen los principales resultados de la primera, la segunda y la tercera invitación del Cribado de Cáncer Colorrectal en Euskadi entre 2009 y 2013 según vuelta del participante (19).

Invitaciones Válidas	2009-2013 Invitación 1 N = 551.136	2011-2013 Invitación 2 N = 198.918	2013 Invitación 3 N = 14.642	Recomendación Guía Europea
Participación	66,5%	69,5%	71,8%	17% - 90,1% (>65%)
Positivos: • 1ª/ 2ª vuelta • Cualquier vuelta	7%	5,5%	6,4%	4,4-11,1% / 3,9% 7,1%
Aceptación colonoscopia	92%	91,3%	91,3%	60% - 93,1%
Tasa detección Adenoma (Bajo y Medio y Alto Riesgo) 1ª vuelta	38,43 x 1.000 (14.085)	26,35 x 1.000 (3.645)	32,04 x 1000 (337)	13,3-22,3 x 1000
Tasa detección Adenoma Avanzado (Medio y alto Riesgo)	28,15 x 1.000 (10.332)	18,23 x 1.000 (2.523)	21,39 x 1.000 (225)	
Tasa detección CCR	4,08 x 1.000 (1.496)	2,29 x 1.000 (317)	2,09 x 1.000 (22)	

Tabla 4: Resultados de la primera, segunda y tercera invitación del Cribado de Cáncer Colorrectal en Euskadi 2009-2013. (19).

1.3 EVOLUCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER COLORRECTAL

Aunque la incidencia y prevalencia del cáncer colorrectal continua siendo alta, el 70-80% de los pacientes se diagnostican en estadios localizados, y son susceptibles de tratamiento quirúrgico con intención curativa. Tras una resección total (R0), en los estadio III la quimioterapia (QT) adyuvante es el tratamiento estándar (28), basado en el análisis realizado por *National Surgical Adjuvant Breast Bowel Project* (NSABP) (29), que demuestra un aumento en la supervivencia con la quimioterapia adyuvante tras la cirugía frente a la cirugía sola ($p < 0.0001$).

El 20-30% restante debuta con enfermedad irresecable, además, un 40-50% tras la cirugía presentará recurrencia o desarrollara metástasis (lo más frecuente en hígado y pulmón). En estos casos de enfermedad diseminada, el tratamiento debe ser sistémico con drogas citotóxicas, ya que se ha demostrado que los pacientes que solo reciben tratamiento de soporte tienen peor pronóstico, con una supervivencia media de 5 meses (30), frente a los 2 años de aquellos que reciben tratamiento quimioterápico (31). Gracias a los avances en el tratamiento, la supervivencia ha ido aumentando de forma progresiva, desde los 12 meses obtenidos por Petrelli y colaboradores (32) y Poon y colaboradores (33), a los 21 meses del estudio GERCOR (34), y a los resultados más recientes de los últimos ensayos fase III, que superan los 30 meses.

Hasta la actualidad los fármacos que han demostrado eficacia en esta patología son los citotóxicos (quimioterapia clásica) y las terapias dirigidas (anticuerpos monoclonales (AcMo), pequeñas moléculas...).

5- FLUOROURACILO/ LEUCOVORIN (5-FU/LV)

El químico alemán Paul Ehrlich fue el primero en acuñar el término “quimioterapia”, sin embargo el inicio de su evolución en el cáncer colorrectal, no comenzó hasta 1957 con el descubrimiento del 5-fluorouracilo (5-FU) (35). Charles Heidelberger y colaboradores observaron que los tejidos tumorales empleaban preferiblemente uracilo para la biosíntesis de ácidos nucleicos, y postularon que un análogo del fluorouracilo podría inhibir la división celular bloqueando la conversión de desoxiuridina monofosfato a desoxitimidina monofosfato. La principal ruta de activación del 5-FU procede de una vía metabólica compleja, que resulta en la formación de 5-fluoromonofosfato de desoxiuridina (FdUMP), un potente inhibidor de la timidilato sintasa (TS). El nivel de inhibición de la timidilato sintasa por el FdUMP en pacientes con cáncer, se ha correlacionado con la respuesta clínica al 5-FU.

El siguiente avance en el desarrollo de la quimioterapia basada en 5-FU, fue el descubrimiento de que la inhibición de la timidilato sintasa por el 5-FU se puede potenciar aumentando los niveles de folatos reducidos intracelulares. En la década de los 80 fueron múltiples los ensayos fase I y II realizados sobre la biomodulación del 5-FU por el leucovorin (LV). El análisis combinado de 21 ensayos fase II llevado a cabo por Poon y colaboradores (33) en 1989, demostró una tasa de respuesta (TR) tumoral del 23% con la combinación de 5-FU y LV. Los esquemas más usados fueron los descritos por Machover (36) (LV 200 mg/m² intravenoso en bolo y 5-FU 370 mg/m² en infusión de 15 minutos durante 5 días en ciclos de 28 días) y por Madajewicz y colaboradores (37) (LV 500 mg/m² en infusión de 2 horas con escalada de dosis del 5-FU hasta un máximo de 750 mg/m² administrado 1 hora tras la infusión del LV, repetido semanalmente durante 6 semanas, seguido de 2 semanas de descanso). Para valorar distintas estrategias encaminadas a potenciar la actividad del 5-FU en los pacientes con estadio IV, se dividió de forma aleatoria a 429 pacientes a recibir 5-FU en monoterapia, 5-FU en combinación con altas y bajas dosis de LV, 5-FU con altas y bajas dosis de metotrexato o la combinación de 5-FU y cisplatino. Se observó una tendencia no significativa al aumento de la supervivencia con la combinación de 5-FU en bolo y LV (12,2 meses con LV a altas dosis y 12 meses con bajas dosis) frente a 5-FU en monoterapia (7,7 meses) ($p = 0,05$), y un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión, $p = 0,015$ y $p = 0,007$ con altas y bajas dosis de LV respectivamente, así como de la tasa de respuestas, 26% ($p = 0,04$) con LV a altas dosis, 37% con bajas dosis ($p < 0,001$) frente a un 10% con 5-FU en monoterapia (33).

Otro estudio a destacar, es el llevado a cabo por Petrelli y colaboradores (32), que demostró una tasa de repuestas del 48% con 5-FU y LV a altas dosis (LV 500 mg/m² en infusión de 2 horas con 5-FU 600 mg/m² en bolo 1 hora tras el LV cada 6 semanas), estadísticamente superior frente al 11% con 5-FU en monoterapia y 5% con 5-FU en combinación con metotrexato.

En un estudio posterior fase III llevado a cabo por el mismo autor, se compararon altas o bajas dosis de 5-FU con LV frente a 5-FU en monoterapia y se obtuvo una tasa de respuesta del 12% con 5-FU en monoterapia, frente al 30% y 18,8% con altas ($p = < 0,01$) y bajas dosis de 5-FU en combinación, respectivamente (38).

Otro avance en el campo del 5-FU, son sus prodrogas de administración vía oral. Un ejemplo de ello es el tegafur (UFT). Un metaanálisis de 5 estudios aleatorizados (39) que enfrentaban UFT en combinación con LV frente a 5-FU en bolo y LV, demostró que no había diferencias significativas ni en la supervivencia ni en la tasa de respuestas, pero la combinación de UFT y LV producía menos toxicidad ($p < 0,001$ para mucositis, leucopenia, neutropenia febril e infecciones). Del mismo modo, la capecitabina (otra prodroga oral del 5-FU) en un conjunto de

análisis (40) de dos estudios fase III, que comparaban capecitabina con la combinación de 5-FU y LV, demostró un aumento en la tasa de respuestas a favor de la capecitabina (26% vs. 17%, $p < 0,0002$), sin diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión.

OXALIPLATINO E IRINOTECAN

En 1990, dos nuevos fármacos, el oxaliplatino y el irinotecán, irrumpieron con fuerza en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm). El irinotecán fue descubierto y sintetizado en Japón por Yakult Honsha Ltd en 1983 y el oxaliplatino en el mismo país en 1976 en la ciudad de Nagoya por Yoshinori Kidani. El papel del irinotecán, inicialmente fue valorado en monoterapia en un estudio fase II en pacientes con cáncer colorrectal metastásico resistente a 5-FU con resultados prometedores. Observaron una tasa de respuestas del 13,7%, un porcentaje de estabilización de la enfermedad del 44,2%, una supervivencia de 10,4 meses, y una mejoría en el estado funcional (41). Saltz y colaboradores (42), descubrieron que la combinación de 5-FU/LV e irinotecán (IFL) aumentaba la SLP (7,0 vs. 43 meses, $p = 0,004$), la tasa de respuestas (39% vs. 21%, $p < 0,001$) y la SVG (14,8 vs. 12,6 meses, $p = 0,04$), frente a 5-FU/LV en primera línea de tratamiento en el cáncer colorrectal metastásico.

En el mismo año, se publicó un ensayo fase III en CCRm en primera línea que comparaba irinotecán en combinación con 5-FU/LV frente a 5-FU/LV, y obtuvo un beneficio significativo en la rama de la combinación para la tasa de respuesta (44 vs. 31%, $p < 0,01$), la supervivencia libre de progresión (6,7 vs. 4,4 meses, $p < 0,001$) y la supervivencia global (17,4 vs. 14,1 meses, $p = 0,031$) (43). Fue en marzo del 2000 cuando la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó el esquema de IFL (irinotecán en bolo en combinación con 5-FU/LV) como primera línea de tratamiento en el cáncer colorrectal metastásico.

El estudio N9741, marcó un cambio; publicado en el *Journal Clinical Oncology* en 2004 (44) enfrentaba IFL a FOLFOX (oxaliplatino 85 mg/m^2 y 5-FU en bolo 400 mg/m^2 / LV 200 mg/m^2 el D1 seguido de 5-FU 600 mg/m^2 en infusión continua de 22 horas D1 y D2 cada 2 semanas) o IROX (oxaliplatino 85 mg/m^2 e irinotecán 200 mg/m^2 cada 3 semanas), demostrando con el esquema de FOLFOX un aumento en la SVG (19,5 vs. 15 meses, $p < 0,0001$), en tiempo hasta la progresión (8,7 vs. 6,9 meses, $p = 0,0014$) y en la tasa de respuestas (45 vs. 31%, $p = 0,002$), así como una menor toxicidad respecto al IFL; los resultados con IROX también fueron inferiores (SLP: 6,5 meses; TR: 35% y SVG: 17,4 meses). La toxicidad producida por el IFL llevó a desarrollar un nuevo régimen, el FOLFIRI (irinotecán 180 mg/m^2 y 5-FU en bolo 400 mg/m^2 con LV 200 mg/m^2 el D1 seguido de 5-FU 600 mg/m^2 en infusión continua de 22 horas D1 y D2 cada 2 semanas con 5-FU).

El estudio GOIM (45), enfrentaba FOLFIRI y FOLFOX en primera línea de tratamiento de CCRm y obtuvo una tasa de respuestas del 31% frente al 34%, una supervivencia global de 14 frente a 15 meses y un tiempo a la progresión de 7 meses en ambos brazos, todo ello sin mostrar diferencias significativas. Resultados similares se obtuvieron en el estudio GERCOR (34), que comparó ambos en primera línea, seguido del otro esquema a la progresión. Tampoco observó diferencias significativas entre ambos regímenes: SVG 21,5 vs. 20,6 %, TR 56 vs. 54% y SLP 8,5 vs. 8 meses en los que recibieron FOLFIRI seguido de FOLFOX a la progresión o a la inversa.

El siguiente reto fue la combinación de 5-FU/LV, oxaliplatino e irinotecán (FOLFOXIRI), que fue estudiado en 2 ensayos fases III, frente a FOLFIRI. El primero de ellos, llevado a cabo por Souglakos y colaboradores (46) no observó diferencias significativas en la supervivencia global,

tiempo a la progresión ni en la tasa de respuestas. El segundo ensayo (47) obtuvo un aumento en la tasa de respuestas (60 vs. 34%, $p < 0,0001$) con FOFXIRI frente a FOLFIRI modificado, así como en la supervivencia libre de progresión (9,8 vs. 6,9 meses, $p = 0,0006$) y en la SVG (22,6 vs. 16,7 meses, $p = 0,032$), pero todo ello a costa de un aumento en la toxicidad ($p = < 0,001$). En el estudio TRIBE fase III (48), se comparó FOLFOXIRI y FOLFIRI ambos en combinación con bevacizumab (BV) a dosis de 5 mg/kg; tras una media de seguimiento de 48,1 meses, la supervivencia global fue significativamente superior en el brazo de FOLFOXIRI en combinación con bevacizumab, 29,8 vs. 25,8 meses ($p = 0,03$) (49).

ANTICUERPOS

Otro avance notorio en el tratamiento antineoplásico vino de la mano de Judah y colaboradores que en 1971, propusieron el estudio del tratamiento antiangiogénico. Pero no fue hasta el año 2004, en el que un estudio central fase III (50) evaluó el anticuerpo monoclonal (AcMo) humanizado, bevacizumab (BV), el cual inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En este estudio se comparó el esquema IFL en combinación con bevacizumab frente a IFL solo. El brazo de la combinación, obtuvo un aumento en la supervivencia (20,3 vs. 15,6 meses, $p < 0,001$), en la supervivencia libre de progresión (10,6 vs. 6,2 meses, $p < 0,001$) y en la tasa de respuestas (44,8 vs. 34,8%, $p = 0,004$). Otro estudio clave en este aspecto, fue llevado a cabo por el *Eastern Cooperative Oncology Group*, (51), en pacientes que habían progresado al régimen de IFL; demostró que la adición del anticuerpo bevacizumab al régimen de FOLFOX, aumentaba de forma significativa la SVG (12,9 vs. 10,8 meses, $p < 0,0011$), la SLP (7,3 vs. 4,7 meses, $p = < 0,0001$) y la tasa de respuestas (22,7 vs 8,6%, $p < 0,0001$) frente al régimen de FOLFOX solo. Un análisis reciente del estudio TRIBE, sugiere que en pacientes con el gen BRAF mutado (lo que supone una mayor agresividad), se puede considerar el uso de FOLFOXIRI en combinación con bevacizumab, ya que en estos obtiene una supervivencia de 13,4 meses (25,6 meses en los que tienen mutación en el gen RAS) (49).

El receptor del factor de crecimiento epidérmico I (EGFR), fue inicialmente propuesto en 1983 y 1984 como nueva diana terapéutica. Los primeros agentes descubiertos en este ámbito en el cáncer colorrectal, fueron los anticuerpos cetuximab y panitumumab, activos en tumores con el oncogén homólogo del "*Kirsten rat sarcoma*" (KRAS) salvaje. La eficacia del cetuximab se analizó en el estudio CRYSTAL (52, 53). Los pacientes que presentaban evidencia inmunohistoquímica de expresión tumoral de EGFR fueron aleatorizados a una línea de FOLFIRI solo o en combinación con cetuximab. Con el brazo de la combinación se obtuvo una mejoría marginal en la supervivencia libre de progresión, 8,9 vs. 8,0 meses ($p = 0,048$) pero sin diferencias significativas en la SVG (19,9 vs. 18,6 meses, p no significativa). En un subanálisis, se observó que en aquellos pacientes con el gen KRAS nativo (63%), la rama de la combinación obtenía un aumento en la supervivencia (23,5 vs. 20 meses, $p = 0,01$), en la supervivencia libre de progresión (9,9 vs. 8,4 meses, $p = 0,001$) y en la tasa de respuestas (57,3% vs. 39,7%, $p = 0,001$) frente a FOLFIRI solo, sin observarse diferencias significativas en aquellos pacientes con el gen KRAS mutado.

En el estudio PRIME (54), los pacientes con cáncer colorrectal metastásico fueron aleatorizados a una línea de FOLFOX con o sin panitumumab, sin reparar en el estado mutacional del gen KRAS o del EGFR. En aquellos con el KRAS nativo (60% del total), la combinación de FOLFOX y panitumumab aumentaba de forma significativa la SLP (9,6 vs. 8,0 meses, $p = 0,02$), pero no se observó un beneficio significativo en la supervivencia global (23,9 vs. 19,9, p no significativa).

Destacaron varios estudios presentados en ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) de 2013, que aportaron actualizaciones notables en este escenario. El estudio FIRE-3 (55), llevado a cabo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS nativo, en primera línea de tratamiento, demostró que FOLFIRI en combinación con cetuximab obtenía un aumento en la supervivencia global frente a FOLFIRI con BV (28,7 vs. 25,0 meses, $p = 0,017$), sin observarse diferencias significativas en la tasa de respuestas (62% vs. 58%) ni en la supervivencia libre de progresión (10,0 vs. 10,3 meses). Otro trabajo que generó un amplio debate, fue el estudio TRIBE (48), que evaluaba FOLFOXIRI en combinación con BV frente a FOLFIRI con BV, y demostró una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión (12,1 vs. 9,7 meses, $p = 0,006$). Un estudio fase II a destacar, es el estudio PEAK (56), en el que los pacientes con KRAS nativo se dividieron de forma aleatoria a una línea de FOLFOX en combinación con panitumumab o FOLFOX con BV en primera línea de tratamiento. La combinación con panitumumab obtuvo un aumento en la SLP, 13,1 vs 9,5 meses ($p = 0,02$), además sugería que el panitumumab podía tener efectos deletéreos en SLP de pacientes con KRAS mutado, aunque sin resultados significativos (15,5 vs. 19,3 meses) (57).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El aumento de la supervivencia en la enfermedad metastásica, se debe en gran parte a la incorporación de las terapias biológicas en el arsenal terapéutico. Sin embargo, en el tratamiento adyuvante no han demostrado beneficio, por lo que hoy en día el uso de estas terapias queda restringido a la enfermedad metastásica.

Por otro lado, cuando nos encontramos ante un paciente en estadio IV, la quimioterapia puede tener un papel paliativo o neoadyuvante. En esta última indicación es importante diferenciar la finalidad de la misma: (1) disminuir las probabilidades de recurrencia en pacientes con metástasis hepáticas resecables y (2) disminuir el tamaño tumoral en enfermedad potencialmente resecable. El estudio EORTC 40983 (58, 59) realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con 4 metástasis hepáticas o menos, comparó la administración de FOLFOX perioperatorio con observación. El brazo de la quimioterapia consiguió su objetivo primario con un aumento significativo en la SLP a los 3 años, sin observarse diferencias en la supervivencia global. Como el brazo de la quimioterapia no incluía la administración de tratamiento adyuvante, el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante frente a la administración en régimen de adyuvancia no se pudo comprobar. La adición de bevacizumab a esquemas como CAPOX, FOLFOX, FOLFIRI y FOLFOXIRI es factible en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con metástasis hepáticas resecables (60-62). Estudios retrospectivos sugieren que la posibilidad de obtener una respuesta completa patológica aumenta con la integración del bevacizumab en el tratamiento neoadyuvante, y disminuye la incidencia de daño sinusoidal (63-65), sin embargo continúa sin existir una clara evidencia de que aumente la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global.

El papel del cetuximab en el tratamiento neoadyuvante fue investigado en el estudio fase III New EPOC (66), en pacientes con enfermedad metastásica resecable con KRAS nativo; se asignaron a recibir quimioterapia neoadyuvante con o sin cetuximab. La supervivencia libre de progresión fue significativamente menor en el brazo de tratamiento con el anticuerpo (14,1 vs. 20,5 meses, $p = 0,03$); la mayoría de pacientes lo recibieron en combinación con esquemas de quimioterapia basados en oxaliplatino, y el subgrupo de pacientes que recibió FOLFIRI era muy pequeño, por lo que no se pudieron extrapolar las conclusiones a esta minoría. En el otro

escenario, cuando se trató de disminuir el volumen tumoral en pacientes con enfermedad potencialmente resecable, se comprobó que en aquellos pacientes que llegaban a hacerse resecables tras la administración de quimioterapia, la supervivencia a 5 años aumentaba del 30 al 50%. No hay estudios aleatorizados que valoren la adición de bevacizumab en esta situación. Sin embargo, mientras que muchos pacientes potencialmente resecables no consiguen serlo, y dado el efecto positivo del BV en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global, la administración de este anticuerpo se ha convertido en una práctica rutinaria en estos pacientes.

Se ha valorado la combinación del anticuerpo cetuximab con quimioterapia en pacientes con enfermedad hepática resecable con resultados contradictorios. Un estudio fase III en pacientes con KRAS nativo y enfermedad hepática irresecable fueron asignados a una primera línea de tratamiento con FOLFOX combinado o no con cetuximab. Los pacientes de la combinación consiguieron mayor tasa de respuestas, tasa de resección completa (R0) a nivel hepático y mayor supervivencia global (67). Estos datos fueron apoyados por varios ensayos fase II. Además, una actualización reciente del CALGB 80405 demuestra que el 15,7% de los 1.137 pacientes con KRAS nativo fueron sometidos a cirugía tras el estudio en el que eran aleatorizados a recibir quimioterapia en combinación con bevacizumab o con cetuximab (68). Un mayor porcentaje de pacientes fue sometido a intervención quirúrgica en la rama del cetuximab frente a los que recibieron bevacizumab (62% vs. 38%). Así, el uso de ambos AcMo (BV y cetuximab) está justificado en pacientes con enfermedad irresecable de inicio, pero potencialmente resecable.

Recientemente se ha publicado un estudio realizado en pacientes mayores de 75 años, para comprobar la seguridad y eficacia del panitumumab; lo recibieron en monoterapia, observándose una supervivencia libre de progresión de 6,4 meses y una supervivencia global de 14,3 meses, con una tasa de efectos secundarios del 23%, pero que no conllevaron la suspensión definitiva del fármaco (69).

TRATAMIENTO EN SEGUNDA LÍNEA

El empleo de los anticuerpos monoclonales también se ha estudiado en el tratamiento de segunda línea. En el estudio ECOG 3200, 829 pacientes en progresión a una primera línea con 5-FU e irinotecán fueron asignados aleatoriamente en tres grupos: 1) FOLFOX en combinación con BV; 2) FOLFOX; 3) BV en monoterapia (51). La SVG (objetivo primario), fue significativamente superior en la cohorte que recibió la combinación de FOLFOX y bevacizumab, 12,9 meses frente a 10,8 meses en aquellos que recibieron FOLFOX ($p = 0,001$) (10,2 meses en el brazo de BV en monoterapia). También en el brazo de la combinación la SLP fue significativamente mayor, 7,3 vs. 4,7 meses con FOLFOX ($p < 0,0001$) (2,7 meses con BV en monoterapia), así como la tasa de respuestas, 22,7 vs. 8,6 vs. 3,8 ($p < 0,0001$), en los que recibieron FOLFOX combinado con BV, FOLFOX y BV respectivamente.

Sin embargo, son muchos los pacientes que reciben bevacizumab en primera línea de tratamiento, por lo que también se ha valorado la continuación del mismo en el momento de la progresión. Recientemente se han incluido dos antiangiogénicos, el aflibercept y el ramucirumab, aunque no se han comparado entre sí. El bevacizumab muestra mejor perfil de seguridad y actúa directamente contra el VEGF-A, mientras que el aflibercept lo hace contra el VEGF-A, VEGF-B y PIGF, y el ramucirumab contra VEGFR-2. Tanto el estudio ML18147 (70) como el estudio RAISE (71) demostraron beneficio en la SLP y SVG continuando con bevacizumab y ramucirumab, respectivamente, tras la progresión a un régimen de quimioterapia en

combinación con bevacizumab. El estudio VELOUR (72), incluyó pacientes en progresión a la primera línea de tratamiento con o sin bevacizumab, que fueron aleatorizados a recibir FOLFIRI con o sin aflibercept, obteniendo un aumento en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global en ambas poblaciones. Ninguno de estos tres estudios obtuvo un beneficio en la tasa de respuestas en pacientes previamente tratados con BV. El bevacizumab se puede combinar con distintos regímenes de quimioterapia en segunda línea, sin embargo, estos dos últimos antiangiogénicos solo se pueden combinar con FOLFIRI.

Se ha analizado el aflibercept en combinación con FOLFIRI en segunda línea tras la progresión a una primera con FOLFOX combinado con bevacizumab (72), consiguiendo su objetivo primario de aumentar la supervivencia global (13,5 vs. 12,06 meses, $p = 0,0032$); también aumenta la supervivencia libre de progresión (6,9 vs. 4,67 meses, $p < 0,0001$) y la tasa de respuestas (19,8 vs. 11,1%, $p = 0,0001$), todo ello a costa de un aumento de los efectos secundarios, tanto los propios del fármaco antiangiogénico, como los atribuidos directamente a la quimioterapia (eventos grado (G) 3-4 83,5% vs. 62,5%). En el estudio AFFIRM (73) se valoró en primera línea en combinación con FOLFOX, sin alcanzar su objetivo primario de aumentar la supervivencia libre de progresión a las 12 semanas, 25,8% en el brazo de FOLFOX combinado con aflibercept, frente a 21,2% con FOLFOX, por lo que esta combinación no se llegó a aprobar.

El ramucirumab, un anticuerpo humanizado, se ha estudiado en pacientes en progresión a una primera línea con oxaliplatino, fluoropirimidinas y bevacizumab (74) en combinación FOLFIRI obteniendo una supervivencia global de 13,3 frente a 11,7 meses en la rama de FOLFIRI solo ($p = 0,0219$), en todos los subgrupos estudiados; con una supervivencia libre de progresión de 5,7 vs 4,5 meses ($p = 0,0005$), pero con una mayor incidencia de efectos adversos G3 (49% vs. 62%).

En pacientes con el gen RAS nativo, los datos son menos consistentes. El estudio PICCOLO, que excluye los pacientes con mutaciones KRAS en los codones 12, 13 o 61, demostró un aumento en la tasa de respuestas y en la supervivencia libre de progresión, sin diferencias en la supervivencia global (75). El estudio 20050181, asignó a los pacientes con KRAS nativo (exón 2) a un régimen de FOLFIRI con o sin panitumumab, demostrando un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión con la combinación (76). Sin embargo, continua sin esclarecerse cuál es la mejor estrategia en esta segunda línea para los pacientes con KRAS nativo que hayan progresado a bevacizumab, si continuar con el mismo o cambiar a un anti-EGFR; ambas propuestas son aceptables.

Cuando nos enfrentamos a una tercera línea, no hay estudios que avalen la continuación con bevacizumab. En pacientes que hayan progresado a todas las quimioterapias citotóxicas, y mantengan un buen estado general, se puede plantear el uso de irinotecán combinado con un anti-EGFR (77). Otra opción es cetuximab (estudio NCI-C017) (78) o panitumumab (ASPECCT) (79) en monoterapia.

Un avance reciente se ha realizado en pacientes que han progresado a fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecán y terapias anti-EGFR o bien son intolerantes a las mismas, de la mano del regorafenib. Es un inhibidor tirosina quinasa que bloquea de forma potente las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y el microambiente tumoral (PDGFR, FGFR). El estudio CORRECT (80) demostró un aumento modesto pero significativo en la supervivencia global (6,4 meses vs. 5,0 meses, $p = 0,0052$) con regorafenib en monoterapia (todos los pacientes habían recibido previamente bevacizumab).

Un estudio recientemente publicado, con predominio de población japonesa, el TAS 102 (agente oral que combina trifluridina y clorhidrato de tipiracil), demuestra un aumento en la supervivencia global frente a placebo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractarios (81).

DURACIÓN

Con los tratamientos previamente expuestos, se plantea una cuestión aun no resuelta del todo, y que los pacientes consultan con frecuencia: ¿vacaciones terapéuticas? Son múltiples los estudios que han intentado responder a esta pregunta. En los estadios avanzados en los que la finalidad del tratamiento es paliativa, la indicación de descansos de tratamiento es una opción, sobre todo con la intención de mejorar la calidad de vida, pero siempre y cuando esto no comprometa la supervivencia.

Respecto a los fármacos citotóxicos, se considera que las fluoropirimidinas, el oxaliplatino y el irinotecán son la columna vertebral del tratamiento sistémico en estadios avanzados. Estudios retrospectivos han demostrado que la exposición a estas tres drogas a lo largo de las distintas líneas de tratamiento sistémico, es más importante que su administración en una primera línea de forma combinada, lo cual se ha confirmado con resultados de estudios prospectivos. Sin embargo, la duración óptima de estos tratamientos, continúa siendo una fuente de debate, sin existir aún un consenso de si la quimioterapia debería continuarse hasta la progresión o si lograr una máxima respuesta justifica su finalización, teniendo siempre presente los efectos secundarios. Con el oxaliplatino, un punto muy importante a considerar es la neuropatía sensorial que ocasiona, lo que en muchas ocasiones limita la continuación con este tratamiento. Se comenzó a cuestionar si su uso intermitente podría disminuir esta toxicidad sin ocasionar un detrimento en su eficacia. Para ello, el estudio OPTIMOX1 (82), aleatorizó a pacientes con cáncer colorrectal EIV que no habían recibido tratamiento previo, a FOLFOX-4 hasta la progresión, o 6 ciclos de FOLFOX-7 seguido de 12 ciclos de 5FU/LV y reintroducir después FOLFOX-7 hasta la progresión; no se observaron diferencias significativas ni en la SLP (9,0 vs. 8,7 meses, $p = 0,47$) ni en la supervivencia global (19,3 vs. 21,2 meses, $p = 0,49$), sin embargo, la toxicidad fue menor en el brazo del tratamiento intermitente. Posteriormente el estudio OPTIMOX2 (83) comparó la interrupción del tratamiento frente su continuación con 5FU/LV de mantenimiento tras un tratamiento de inducción con FOLFOX-7; la supervivencia libre de progresión resultó significativamente superior en el grupo de pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento (8,6 vs. 6,6 meses, $p = 0,017$), pero sin diferencias significativas en la supervivencia global. El estudio COIN también investigó el tratamiento intermitente frente al continuo (84); los pacientes fueron asignados a tratamiento continuo con FOLFOX o CAPOX, o el mismo régimen administrado durante 12 semanas y reiniciándolo a la progresión. La valoración de la calidad de vida fue mejor en el brazo del tratamiento intermitente, sin embargo no hubo diferencias en la supervivencia global, 15,8 vs. 14,4 meses ($p = 0,60$).

Con el irinotecán, destacan dos ensayos. El primero de ellos, llevado a cabo por Lal y colaboradores (85), en el que los pacientes con enfermedad estable o en respuesta tras ocho ciclos de irinotecán en segunda línea se aleatorizaron a continuar con el tratamiento o suspenderlo hasta la progresión; no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global, la calidad de vida fue comparable en ambos brazos, pero este estudio no tenía la suficiente potencia para obtener conclusiones ya que solo el 17% de los paciente fueron aleatorizados, dejando una población valorable de 55 pacientes. En el

siguiente estudio, GISCAD (86), los pacientes fueron asignados a recibir FOLFIRI administrado durante dos meses seguido de dos meses de descanso o de forma continuada hasta la progresión. El esquema intermitente no fue inferior en términos de eficacia (SVG y SLP) y los perfiles de toxicidad resultaron comparables.

En cuanto a la duración óptima de las terapias dirigidas, los primeros datos del bevacizumab de mantenimiento provienen del estudio NO16966 (87). Lo destacable, son los resultados de un análisis posterior en el que solo tenían en cuenta la progresión o muerte ocurridos durante los primeros 28 días tras haber recibido cualquier fármaco del estudio; los resultados de la quimioterapia sola fueron comparables a los resultados iniciales en los que la combinación con bevacizumab aportaba un aumento muy discreto en supervivencia libre de progresión frente a la quimioterapia sola (9,4 vs. 8,0 meses, $p = 0,0023$). Sin embargo, en este subanálisis la combinación de quimioterapia y bevacizumab aportaba un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión.

Las siguientes aportaciones en cuanto al mantenimiento del bevacizumab, son de estudios observacionales, en los que el propio investigador decidía si continuar el BV de mantenimiento o no tras la progresión a una primera línea de tratamiento (88), observándose un aumento en la supervivencia en aquellos que lo continuaban. El beneficio clínico, aunque menor que en el caso anterior, se confirmó con estudios prospectivos aleatorizados. En uno de ellos (71), los pacientes con progresión tras tres meses desde la finalización de una primera línea de tratamiento quimioterápico en combinación con bevacizumab, se asignaron a recibir una segunda línea con o sin BV. La supervivencia global (objetivo primario) fue significativamente mejor en los pacientes que recibían BV ($p = 0,00062$). El estudio prospectivo MACRO, analizó el uso de bevacizumab de mantenimiento en monoterapia en primera línea (89); tras 6 ciclos de capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab los pacientes fueron aleatorizados a continuar con este mismo tratamiento o solo con BV en monoterapia de mantenimiento, siendo la supervivencia libre de progresión comparable en ambos brazos ($p = 0,38$), aunque este resultado pudo estar influenciado porque la aleatorización se realizó al inicio del tratamiento y fueron muchos los que no completaron los primeros seis ciclos.

En el estudio SKK 41/06, los pacientes que no progresaban tras 4-6 meses de tratamiento en primera línea de quimioterapia en combinación con bevacizumab fueron aleatorizados a continuar con BV u observación (90); la no inferioridad en el tiempo a la progresión, que era el objetivo primario, no se pudo demostrar, y tampoco se observaron diferencias en la SVG. El estudio prospectivo CAIRO3 (91), valoró la duración óptima del tratamiento con quimioterapia combinada con bevacizumab; asignó a los pacientes con enfermedad estable o respuesta tras seis ciclos de tratamiento a una primera línea de capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab frente a observación y frente a continuar con dosis bajas de capecitabina combinada con BV. Los que continuaron con tratamiento de mantenimiento obtuvieron una mejoría significativa en el tiempo a la progresión ($p < 0,0001$), también en el tiempo a la progresión tras reintroducir la capecitabina, el oxaliplatino y el BV ($p < 0,0001$) y en el tiempo a la progresión tras cualquier tratamiento al progresar ($p < 0,001$). La toxicidad con el tratamiento de mantenimiento fue aceptable y no se observó un detrimento en la calidad de vida; la supervivencia global con el mantenimiento aumentaba aunque no de forma significativa ($p = 0,06$). El estudio AIO 207 comparó: 1) el tratamiento de mantenimiento con fluoropirimidinas combinadas con bevacizumab; 2) el BV en monoterapia; 3) la observación tras seis meses de tratamiento con fluoropirimidinas, oxaliplatino y bevacizumab (92); el brazo de bevacizumab de mantenimiento

no fue inferior comparado con el brazo de la quimioterapia en cuanto a tiempo a fallo del tratamiento, y tampoco se pudo demostrar la no inferioridad de no recibir tratamiento.

1.4 CONCEPTOS DE FARMACOLOGÍA

1.4.1 BASES POSOLÓGICAS EN ONCOLOGÍA

Desde que en el año 1950 se propusiera por primera vez que la medición de las concentraciones de los fármacos podía ser utilizada para mejorar o controlar los tratamientos se estableció, para algunos fármacos, una correlación más estrecha entre las concentraciones y la respuesta, que la existente entre las dosis y la respuesta.

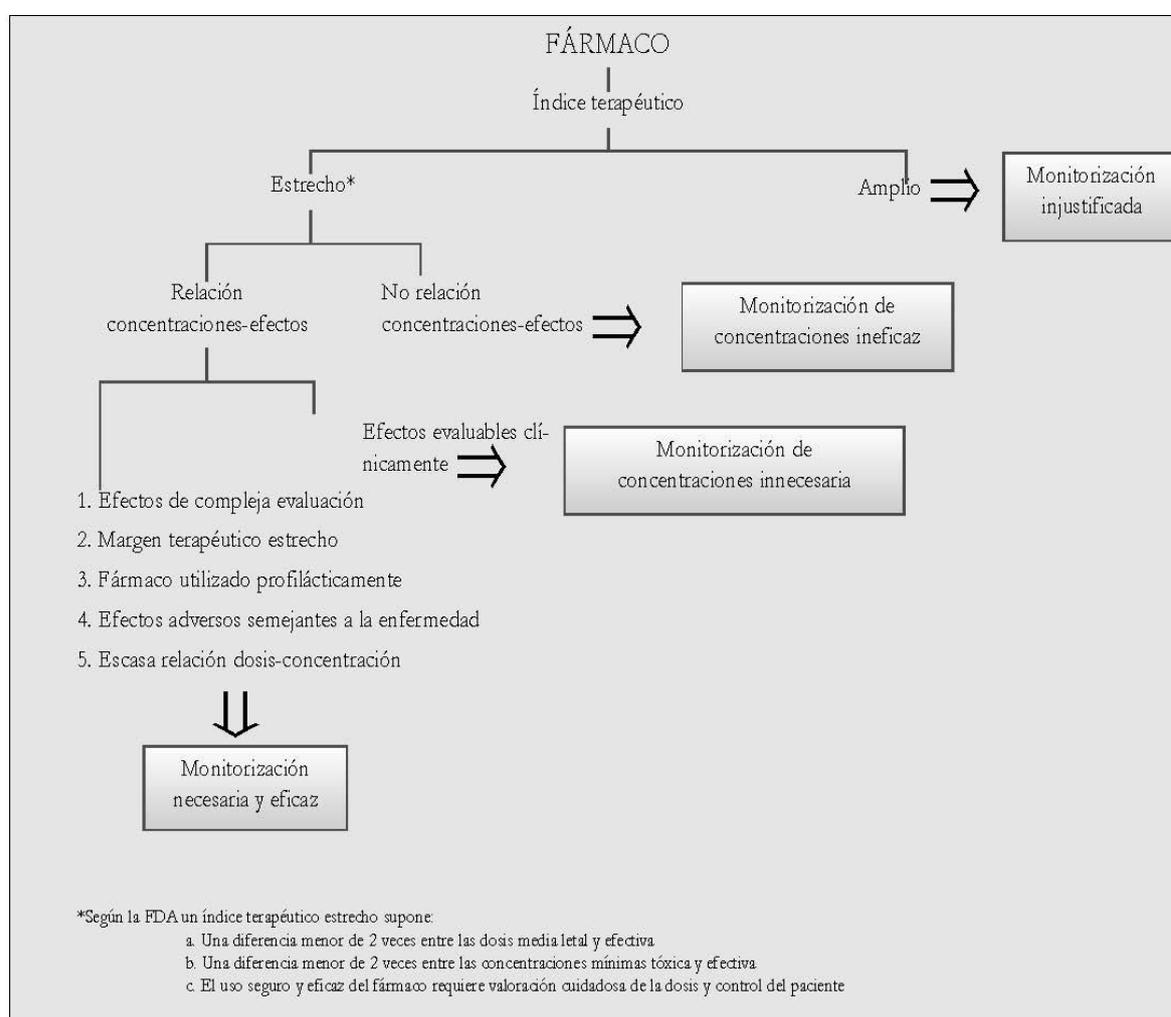


Figura 9. Algoritmo para establecer el valor potencial de la monitorización. (93).

La monitorización farmacológica supone el uso de datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos. El objetivo final es conseguir un balance entre la máxima eficacia con la mínima toxicidad, lo cual

se convierte en un verdadero reto en la oncología, debido al estrecho margen terapéutico de los fármacos (figura 9).

Las premisas para la utilización de la monitorización farmacocinética en la individualización posológica de fármacos antineoplásicos, son las siguientes:

1. Índice terapéutico: estrecha correlación entre la concentración plasmática del fármaco y su respuesta farmacológica (eficacia / toxicidad); mejor que con la dosis, porque permite el diseño de modelos farmacocinéticos - farmacodinámicos (PK-PD) con cierta facilidad.
2. Proximidad entre el valor de la concentración plasmática mínima eficaz y máxima tolerable, estrecho margen terapéutico.
3. Administración del fármaco en sucesivas ocasiones.
4. Variabilidad interindividual de los procesos cinéticos y dinámicos elevada (>50%).
5. Variabilidad de parámetros cinéticos pequeña (<20%) y en distintas ocasiones y en un mismo individuo, porque permite la individualización de los ciclos siguientes con precisión.
6. Elevada dificultad para monitorizar directamente la respuesta clínica, o gran dificultad para distinguir entre la respuesta clínica y los efectos adversos o cuando la respuesta clínica se produce de forma diferida en el tiempo.
7. Disponibilidad de técnicas analíticas validadas para la determinación de los antineoplásicos y/o sus metabolitos.
8. Disponibilidad de un modelo de individualización posológica validado que optimice el incremento de la efectividad del tratamiento, la reducción de su morbimortalidad y de su coste por proceso.

1.4.1.1 [Parámetros que influyen en la individualización de la dosis](#)

Para identificar el origen de la variabilidad interindividual de parámetros farmacocinéticos como el aclaramiento (CL) plasmático, el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática frente al tiempo, y de parámetros farmacodinámicos como por ejemplo la toxicidad sobre una serie celular determinada, se recurre al desarrollo de modelos que contemplen las variables que modifican positiva o negativamente la respuesta en los pacientes. El objetivo final es la administración de un tratamiento personalizado:

1. Parámetros biométricos: edad, sexo, raza, superficie corporal.
2. Parámetros farmacocinéticos: representan una medida indirecta de la disposición del fármaco en el organismo
 - a. Área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo: demostrada su correlación con la efectividad y la toxicidad.
 - b. Aclaramiento corporal del fármaco.
 - c. Concentración plasmática en estado estacionario.
 - d. Concentración plasmática pico.
 - e. Tiempo de exposición corporal al fármaco por encima de un valor diana de concentración plasmática de fármaco.
3. Parámetros farmacodinámicos.
4. Parámetros farmacogenéticos, como polimorfismos.
5. Parámetros farmacoterapéuticos, como intensidad de dosis.

1.4.2 FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo, lo que implica la absorción, la distribución y la biotransformación (figura 10). Analiza lo sucedido con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

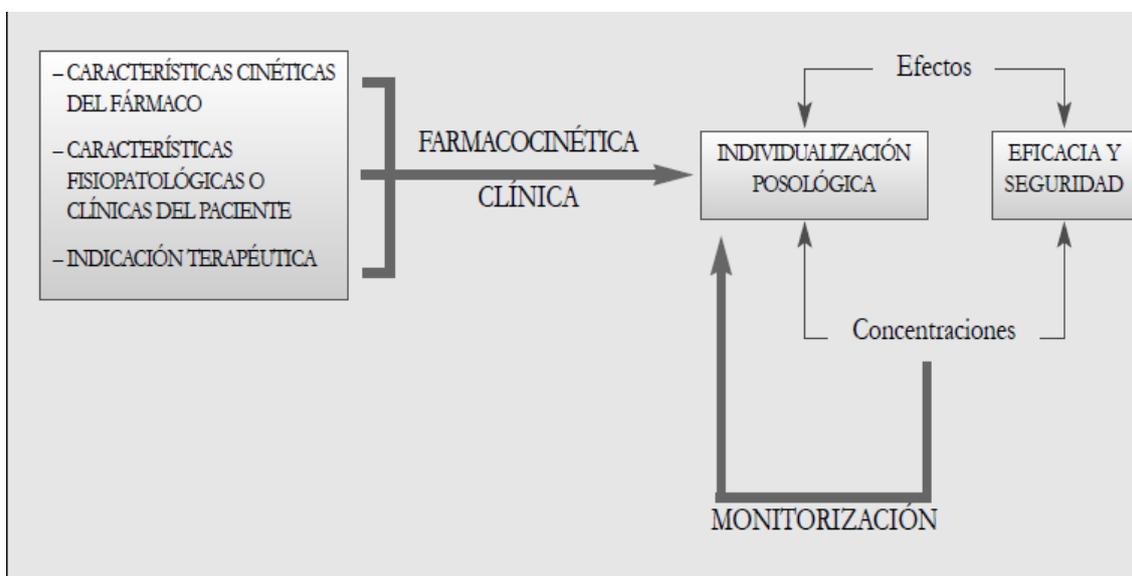


Figura 10: Papel de la farmacocinética clínica en el diseño y control de la posología. (93).

Por la complejidad que presenta la evolución en el tiempo del efecto del fármaco y para poder identificar los factores que caracterizan el comportamiento del mismo se necesita simplificarlo, por eso su representación se realiza mediante modelos. Los modelos son herramientas basadas en ecuaciones que contienen variables y parámetros, que permiten describir y predecir las relaciones entre la concentración y el efecto a partir de una información limitada como es la observación clínica. Su objetivo es simplificar la farmacocinética, para ello, se considera al organismo dividido en una serie de compartimentos que representan espacios teóricos con unos volúmenes calculados pero que no se ajustan a ningún espacio anatómico exclusivo:

- Modelo monocompartimental:** es el más simple. Es la consideración homogénea del organismo, con la existencia de un solo compartimento. Presupone que las concentraciones plasmáticas del fármaco son un fiel reflejo de las concentraciones en otros fluidos o tejidos, y que su eliminación es directamente proporcional a sus niveles en el organismo, cinética de primer grado. Es conocida como farmacocinética lineal, ya que su representación gráfica es una recta. Resulta muy útil para fármacos que se distribuyen con rapidez desde el plasma a otros tejidos y fluidos. Pero este modelo no es siempre aplicable, ya que en ocasiones no representa lo que ocurre realmente; está condicionado por factores fisiológicos como la diferencia en el aporte sanguíneo a los distintos órganos, siendo en unos la distribución más lenta, e incluso algunos, como es el caso del cerebro, en el que la barrera hematoencefálica supone una verdadera barrera a la llegada de los fármacos.
- Modelo bicompartimental:** no lineal. Es el más parecido a la realidad. En este modelo, se puede diferenciar un compartimento central, que serían los órganos más irrigados

con mayor velocidad de distribución, y un compartimento periférico, constituido por órganos menos irrigados. Este modelo será diferente, según el compartimento donde se produce la eliminación; lo más frecuente es que sea en el central (hígado y riñones bien irrigados). Pero puede ser que se de en el periférico o incluso en ambos, lo que hace que nos podamos encontrar ante tres variedades de modelos bicompartimentales. Pero este modelo tampoco es siempre aplicable ya que algunas enzimas que participan en el metabolismo del fármaco se pueden saturar y/o puede existir un mecanismo de eliminación activo independientemente de la concentración del fármaco en el plasma

- **Modelo policompartimental:** surge debido a las dificultades previamente mencionadas, y porque cada tejido presenta sus propias características de distribución y ninguna de ellas es estrictamente lineal. Esto es, si llamamos VdF al volumen de distribución del fármaco en el organismo y VdT al volumen de distribución en un tejido dado, el primero vendrá determinado por la ecuación que tenga en cuenta a todos los tejidos que actúen de forma diferente; de ahí la complejidad de este modelo, compuesto por numerosas curvas que precisan complicadas ecuaciones para obtener una curva global. Para solucionar esto existen unos modelos informáticos. El modelo policompartimental también se conoce como farmacocinética no lineal, ya que su representación gráfica de este modelo es una curva, por lo que es necesario calcular determinadas áreas bajo esa curva.

Pero encontrar los verdaderos valores de distribución del fármaco, conlleva una gran dificultad, incluso el propio concepto de volumen de distribución (Vd.) es un concepto relativo siendo solo un reflejo de la realidad. Elegir un modelo u otro va a depender de cuál sea el que ofrece el menor rango de error en función del tipo de fármaco implicado.

Son varios los factores que pueden influir en la farmacocinética:

- El peso: en los adultos con un contenido graso normal, el agua corporal total y el contenido extracelular, se corresponden directamente con el peso corporal: existe una relación entre el volumen de distribución y el peso.
- Edad: los ancianos, dotados con menor masa muscular y tejido adiposo, a lo que se añade un “agotamiento” fisiológico en los procesos de biotransformación, precisan menores dosis.
- Estados patológicos: por ejemplo la insuficiencia hepática o renal.
- Variaciones interindividuales: variaciones genéticas, interacciones medicamentosas, etc.

1.4.3 FARMACODINAMIA

La farmacodinamia, consiste en el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos, así como sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y su efecto en el organismo. Es lo mismo que decir el estudio de lo que le sucede al organismo por acción del fármaco. Se puede estudiar a distintos niveles: submolecular, molecular, celular, a nivel de tejidos y órganos y a nivel de todo el organismo. Aunque las concentraciones de los fármacos se determinan en el plasma, su lugar de acción es la biofase, que es el lugar biológico en el que el fármaco ejerce su acción, por lo que interesa valorar las concentraciones en ese compartimento, lo que es imposible por su situación anatómica. Pero existe una relación entre la concentración plasmática y la concentración en biofase, que se establece por simulaciones

farmacocinética y farmacodinámicas, que permiten calcular ventanas terapéuticas en cuyos márgenes de dosificación se encontrará el efecto deseado.

El efecto se relaciona de forma directamente proporcional con el número de receptores ocupados, alcanzando el efecto máximo (E_{max}) cuando todos los receptores están ocupados, y en ese momento, por mucho que se incremente la concentración del fármaco, el efecto no aumentará.

Cuando se analizan las curvas de dosis y respuesta, hay que tener en cuenta:

- La potencia: se refiere a la relación entre la concentración de un fármaco y un efecto determinado.
- La eficacia: la capacidad de un fármaco para producir un efecto está relacionada con su afinidad por el receptor, y por la activación de este para generar una respuesta biológica. También se conoce como actividad intrínseca. No está relacionada con la potencia ni con la dosis.
- La pendiente de la curva: está relacionada con el número de receptores que deben ser ocupados para producir un efecto determinado. Así, conociendo la relación entre la concentración plasmática, el efecto deseado y el tóxico, se pueden determinar los que delimitan la "ventana terapéutica", entre los cuales, en la mayor parte de los enfermos se desarrollará el efecto terapéutico. Un avance importante para intentar determinar la variabilidad está ligada a los estudios poblacionales.

Son varios los factores que afectan a la farmacodinamia:

- Edad: el hecho de que los ancianos necesiten menos dosis se puede deber a variaciones farmacocinéticas como las alteraciones en el contenido graso, en la masa muscular, la disminución del gasto cardíaco, o la fisiología de los órganos encargados de la biotransformación. Además, se han determinado alteraciones a nivel de los receptores (número, sensibilidad) que justifican las modificaciones exclusivamente por la farmacodinamia.
- Sexo.
- Enfermedades concomitantes.
- Interacciones farmacológicas: debido a que la variabilidad farmacodinámica es mucho mayor que la farmacocinética, estas son más importantes. Como el mecanismo no se conoce, se han propuesto varias teorías: 1) un fármaco puede aumentar la fijación de otro a su receptor e incrementar la respuesta; 2) un fármaco puede alterar la señal de transducción; 3) un fármaco a pesar de actuar en dos receptores distintos y separados puede tener un mismo mecanismo celular final.

1.4.4 FARMACOGENÉTICA/ FARMACOGENÓMICA

- ✓ Farmacogenética: disciplina biológica que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos. Esto puede dar lugar a distintos grados de metabolización que se traduzcan en importantes consecuencias clínicas.
- ✓ Farmacogenómica: disciplina que estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento.

Estos dos últimos términos se suelen usar indistintamente, pero son dos disciplinas diferentes. Se ocupan de la caracterización fenotípica y genotípica de los polimorfismos genéticos implicados en el metabolismo del fármaco y en los receptores, y así explicar la diferencia en el resultado terapéutico que se observa en los pacientes tras la exposición al fármaco basándose en los patrones genéticos de cada uno.

1.4.5 INDIVIDUALIZAR DOSIS DE ANTINEOPLÁSICOS

Para la individualización de un fármaco antineoplásico existen tres métodos:

1. **Tradicional o empírico:** basado en el uso de una variable antropométrica del paciente (peso real o superficie corporal) o bien, ninguna cuando se usan dosis fijas.
2. **A priori:** se utiliza cuando hay una estrecha relación entre el parámetro farmacocinético (respuesta farmacocinética) y el parámetro farmacodinámico (respuesta en el paciente), y por lo general se basan en la exposición, la eliminación y la tolerancia a los fármacos. Los datos antropométricos, biológicos y fisiológicos del individuo forman parte de estos métodos, pero nunca la concentración plasmática del fármaco cuya dosis se pretende individualizar.
3. **A posteriori:** basados en la monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco y los datos del paciente que influyen en la variabilidad interindividual o la variabilidad en distintas ocasiones. Se recomienda en el caso de administraciones cíclicas o en perfusión intravenosa continua de larga duración porque permite la adaptación de la dosis en tiempo real durante la perfusión intravenosa o para el siguiente ciclo.

Desde el punto de vista estadístico, los métodos de estudio poblacional se clasifican en función de la asunción sobre la densidad de probabilidad (métodos paramétricos y métodos no paramétricos) de los parámetros farmacocinéticos, y también, en función de la forma en que se realiza la estimación de los mismos (métodos en una etapa y en dos etapas). Los métodos paramétricos continúan siendo los más usados en los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales, a pesar de no contemplar posibles desviaciones tales como la multimodalidad, la asimetría y los valores extremos de los parámetros, por lo que se precisa emplear una exploración gráfica de los datos y verificar la validez de las asunciones estadísticas mediante pruebas de normalidad, así como el planteamiento de su resolución mediante modelos con distribución de probabilidad mixta. Los métodos no paramétricos, y en particular, el modelo de efectos mixto (*Nonlinear Mixed Effects Model*, NONMEM), permite la inclusión de parámetros de efecto fijo y aleatorio, tanto interindividual como en un mismo individuo (modelo farmacoestadístico) y realizar su estimación en una única etapa. Así, mediante los modelos de regresión múltiple se estudia la influencia de las características antropométricas, fisiopatológicas, biométricas o cualquier otro predictor de los pacientes. Con este método, no solo se consigue una mayor eficacia en la estimación de los parámetros poblacionales, sino también mayor posibilidad de estimar los intervalos de confianza de todos los parámetros y la capacidad de evaluar el modelo obtenido ponderado, en una sola etapa, la exactitud y la precisión de la estimación de los parámetros, independientemente del número de concentraciones plasmáticas por paciente. El uso de métodos poblacionales, siempre requiere la aplicación del método bayesiano, previo a la individualización de las dosis, para la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales. Su importancia recae, en que describe la relación cuantitativa entre la probabilidad a priori de obtener valores farmacocinéticos o farmacodinámicos determinados en el paciente, y la subsiguiente probabilidad a posteriori de

tener valores semejantes de estos mismos una vez se dispone de los datos de concentración plasmática.

El diseño de modelos poblacionales farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) requiere la recogida previa de información exploratoria (pacientes y tratamiento, objetivos, limitaciones a considerar y análisis exploratorios de los datos disponibles) necesaria para el análisis de los parámetros (covariables) que influyeran o no sobre la respuesta a evaluar con el modelo final.

Características de los estudios de farmacocinética y farmacodinamia poblacional:

1. Caracterización del modelo farmacoestadístico en una población (no inferior a 50 pacientes) representativa de la población diana que recibirá el fármaco a dosis clínicamente relevantes.
2. Identificación y cuantificación de los distintos parámetros de variabilidad (interindividual y en un mismo individuo).
3. Identificación de factores demográficos, genéticos, fisiopatológicos, ambientales e interacciones farmacológicas que pueden influir en el comportamiento del fármaco y explicar la variabilidad hallada.
4. Estimación cuantitativa de la variabilidad residual aleatoria, o no explicada por el modelo farmacoestadístico.
5. Caracterización del comportamiento de los pacientes, de forma individual, mediante la metodología bayesiana.
6. Evaluación cuantitativa del comportamiento del modelo farmacoestadístico (capacidad predictiva) en un grupo de pacientes distinto al utilizado para su desarrollo.

1.4.6 OTROS CONCEPTOS

- Intensidad de dosis: (mg/m²/semana): cantidad de fármaco (dosis) ajustada al tamaño corporal (m²) por unidad de tiempo (semana).
- Covariables: (variables independientes) responsables (predictores) en todo o parte de la variabilidad. Deben demostrar una estrecha relación con al menos un parámetro farmacocinético básico o tener influencia clínica sobre la respuesta farmacodinámica. Solo así se debe contemplar su inclusión en un modelo matemático para el cálculo del parámetro a utilizar en el establecimiento de la dosis individualizada, con el objetivo de disminuir la variabilidad entre los distintos pacientes en la respuesta real o considerada óptima.
- Exposición sistémica: concepto propuesto como alternativa al de intensidad de dosis, porque refleja con mayor fidelidad las fuentes de variabilidad de la respuesta que las dosis administradas. Se calcula usando valores de concentración plasmática y tiempo o alguno de los parámetros obtenidos a partir de la misma como el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.
- Aclaramiento (CL): se define como el volumen de sangre (o plasma) que queda libre de fármaco de forma irreversible por unidad de tiempo. Es una capacidad intrínseca del organismo que se mantiene constante para cada individuo en condiciones fisiológicas y está relacionado con la velocidad de eliminación y la concentración plasmática. La mayoría de fármacos se aclaran vía renal y/o hepática.
- Compartimento central (V1): está integrado por el plasma y los tejidos mejor irrigados, como son el corazón, el cerebro, los riñones, los pulmones y el hígado. Este compartimento recibe el 75% del gasto cardiaco, representa exclusivamente el 10% de

toda la masa corporal y es el lugar donde inicialmente se distribuye el fármaco para pasar después a los otros compartimentos. Es precisamente en el compartimento central donde tiene lugar de forma exclusiva el aclaramiento del fármaco. Se podría decir que es el volumen inicial donde se encuentra el irinotecán administrado.

- Compartimento periférico rápido (V2): Es el compartimento donde el fármaco difunde con rapidez desde el central. Está constituido por territorios peor irrigados. En él se encuentra el metabolito SN-38.
- Volumen de distribución (Vd.): no se corresponde con ningún espacio anatómico sino que engloba varios territorios y tejidos; se define como el volumen aparente en el cual una dosis debería disolverse para alcanzar una determinada concentración plasmática.
- Tiempo de eliminación ($t_{1/2}$): es el tiempo necesario para que la concentración plasmática disminuya en un 50% durante la fase de eliminación. Está directamente relacionado con el volumen de distribución e indirectamente con el aclaramiento; pero no está influenciado por la dosis administrada. Permite calcular el tiempo que debe transcurrir para conseguir la eliminación total del fármaco una vez que se ha suspendido su administración y el tiempo necesario para alcanzar la situación de estado estacionario.

1.4.7 IMPORTANCIA DE LA UNIÓN A PROTEÍNAS

Como ya se ha comentado, el efecto del fármaco depende de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, pero hay que tener en cuenta el efecto de la unión a proteínas en ambas disciplinas. No se pueden hacer unas consideraciones generales al respecto, sino que se debe valorar el mecanismo de acción de cada fármaco, la afinidad del mismo por su diana y por la proteína, el número de lugares de unión del fármaco a la diana y a la proteína, la localización del efecto así como la concentración de proteínas en dicho lugar. Sobre este tema existen muchas opiniones contradictorias, debido en parte a la manera de investigar e interpretar los efectos de estas proteínas de unión.

La mayoría de los fármacos se unen de forma reversible a las proteínas plasmáticas o a otros materiales biológicos como los eritrocitos. En la tabla 5 se muestran las características de las proteínas de unión más comunes. La albumina (ALB) y la $\alpha 1$ glicoproteína ácida (AGA) son las proteínas de unión más importantes (94).

	ALBÚMINA	$\alpha 1$-GLICOPROTEÍNA ÁCIDA	LIPOPROTEÍNAS
Peso molecular (g/mol)	67.000	42.000	200.000-2.400.000
Concentración normal en plasma (g/dl)	3,5-5	0,04-0,1	Variable
Vida media (días)	19	5	Hasta 6

Tabla 5: Proteínas de unión a fármaco más frecuentes.

En general, la albúmina se suele unir a drogas ácidas, mientras que la $\alpha 1$ glicoproteína ácida tiene mayor afinidad por drogas básicas, pero hay sustancias que se pueden unir a las dos. Hay que tener en cuenta las diferencias entre ambas; la concentración plasmática de la ALB es mucho

mayor, por lo que hay menos lugares de unión de los fármacos a la AGA. Además, la concentración de estas proteínas puede fluctuar enormemente según la situación de enfermedad del individuo; por ejemplo, la hipoalbuminemia es una manifestación común de enfermedades como la insuficiencia renal, el estado postquirúrgico, etc. Por el contrario el aumento de la α_1 glicoproteína ácida es más frecuente y puede ser consecuencia de enfermedades inflamatorias, de un trauma o de un infarto de miocardio. La asociación o la disociación del complejo fármaco-proteína se puede describir usando la ley de acción de masas, ya que son fenómenos rápidos y se establece enseguida un equilibrio entre el fármaco no unido a proteínas (fármaco libre) y el unido. La mayoría de fármacos muestran una concentración independiente (lineal) de unión a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, cuanto más alta sea la dosis que se administre de un fármaco y mayor su afinidad por la proteína, será más probable que muestre una unión a proteínas dependiente de la concentración (no lineal). Es más frecuente que la unión a proteínas se sature cuando la proteína de unión es la α_1 glicoproteína ácida. Así, aunque la concentración plasmática de la α_1 glicoproteína ácida sea menor que la de la albúmina el umbral para el que un fármaco presente saturación en la unión es mucho menor.

Una vez en su lugar de acción, el fármaco se tiene que unir a su diana para poder llevar a cabo su efecto. Además de unirse a su diana también es frecuente que el fármaco muestre afinidad por otras proteínas presentes en el lugar de acción, es por ello que la diana terapéutica y esas proteínas deberán competir por el fármaco libre; así el efecto farmacodinámico del fármaco disminuye a medida que aumenta la unión de este a las proteínas. Pero esto solo ocurrirá si hay una diferencia extrema entre las afinidades.

El efecto que tiene la unión a proteínas en los parámetros farmacocinéticos es complejo. Hay que tener en cuenta el volumen de distribución: para los fármacos (lipofílicos) que muestran distribución intra y extracelular, el Vd. es aproximadamente 0.6 l/kg, mientras que para los fármacos que no pueden penetrar en las células (hidrofílicos) el Vd. Es de unos 0.13 l/kg. Sin embargo, es frecuente que la determinación de la concentración del fármaco total y la libre se realice en el plasma y no en la sangre. El cambio en el volumen de distribución dependerá de la relación ente la unión del fármaco en el plasma y en los tejidos; así, si aumenta la fracción unida en el plasma más que en los tejidos, se producirá una disminución en el volumen de distribución, aumentará la concentración plasmática máxima (C_{max}) y disminuirá la vida media.

También es importante el aclaramiento renal y/o hepático. Para el aclaramiento hepático (el que más interesa en el caso del irinotecán) la importancia de la unión a proteínas depende de la eficiencia metabólica de las enzimas. En teoría, los fármacos eliminados vía hepática se pueden dividir en 3 grupos basándose en el índice de extracción (IE): 1) de baja extracción ($IE < 0,3$); 2) intermedio ($IE 0,3-0,7$); 3) de alta extracción ($IE > 0,7$). Simplificando, para los fármacos con un elevado índice de extracción, el aclaramiento dependerá del flujo sanguíneo hepático; la eliminación depende de la perfusión y por tanto, las modificaciones en la capacidad metabolizadora hepática no producen cambios en el aclaramiento, pero si las alteraciones en el flujo, como podría ser la hipertensión portal. Por el contrario, los fármacos con índice de extracción bajo, dependen de la propia capacidad de los sistemas enzimáticos, pues solo una pequeña cantidad de fármaco es captado por el hígado por lo que, si la capacidad metabolizadora está afectada, sí que se producirá una alteración en el aclaramiento.

Por otro lado está la biodisponibilidad del fármaco que depende, tanto del lugar de administración, como del aclaramiento presistémico; así, los fármacos con bajo metabolismo en el primer paso, sufrirán poca extracción y la biodisponibilidad será en torno a 1 (independiente de la unión a proteínas), pero para los fármacos con gran metabolismo en el primer paso, se

extraerá gran cantidad de fármaco, por lo que la biodisponibilidad será inversamente proporcional a la unión a las proteínas.

También hay que tener en cuenta el estado estacionario, en el que se alcanza un punto meseta, a partir de la cual la cantidad de fármaco administrado será igual al eliminado. Pero se podrá extraer más información de los datos de concentración máxima y de la concentración en el estado estacionario, ya que se correlacionan más con los efectos tóxicos y terapéuticos. Para los fármacos eliminados por vía renal y de baja extracción, con pequeño volumen de distribución, los cambios en la unión a las proteínas alteran la concentración plasmática máxima, pero para los fármacos con gran volumen de distribución, las proteínas de unión son irrelevantes para el cálculo de esta concentración plasmática máxima.

La vida media ($t_{1/2}$) del fármaco depende tanto del aclaramiento como del volumen de distribución. Para los fármacos con eliminación renal y baja extracción la vida media depende de las proteínas de unión si el volumen de distribución es bajo, pero cuando este es grande ya son irrelevantes. Por el contrario, para los fármacos con gran extracción, el cambio en las proteínas de unión afectará a la vida media cuando el volumen de distribución sea alto, pero no cuando sea bajo.

Si nos basamos en la “hipótesis del fármaco libre” se esperaría una correlación entre la concentración de fármaco libre y el efecto; pero esto no es así ya que también interfieren las condiciones fisicoquímicas del fármaco y de los transportadores. Para los fármacos que tienen su lugar de acción en el compartimento central, la cantidad de fármaco libre es la responsable de la unión a la diana y de provocar la respuesta. Sin embargo, cuando el fármaco tiene que atravesar la membrana para alcanzar su diana, los factores ambientales y los transportadores cobran importancia.

La monitorización de un fármaco, supone otra fuente potencial para malinterpretar la unión del fármaco a las proteínas, ya que lo habitual es medir tanto el fármaco unido como el libre. Aunque esto en general no suele suponer un gran problema, cuando la cantidad de proteínas de unión se modifica debido a la enfermedad esa relación deja de ser válida, la fracción no unida lo seguirá siendo, pero no así la total por lo que la solución es la medida de la fracción libre únicamente.

En resumen, lo más importante sería medir (y no estimar) la concentración de fármaco libre en su lugar de acción y así usarlo para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

1.5 IRINOTECÁN

La camptotecina es un agente citotóxico encontrado en el árbol *Camptotheca Acuminata* (nativo de China y el Tíbet), que fue descubierto como agente anticanceroso a principios de 1970. Este agente es insoluble, lo que disminuye su eficacia y aumenta la posibilidad de toxicidad derivada del mismo. Los análogos de la camptotecina fueron hallados a principios de 1990, para evitar los problemas derivados de la solubilidad. El irinotecán, (también conocido como CPT-11, Camptosar®) es el análogo aprobado en el tratamiento de cáncer colorrectal entre otros.

El CPT-11 se puede encontrar en dos formas. Su forma activa, un anillo de α -hidroxi- δ -lactona y su forma inactiva carboxilada, entre las cuales existe un equilibrio dependiente del pH. Por su

naturaleza hidrofílica, el 80% del irinotecán en la sangre está unido o localizado en los eritrocitos, mientras que el 99% de su metabolito activo, el SN-38, está unido a la albúmina y a los linfocitos (aunque también a los eritrocitos y neutrófilos). Así, en presencia de albúmina, la forma lactona del irinotecán y el SN-38 son más estables, con mayor porcentaje de la forma lactona disponible, a diferencia que lo que ocurre en ausencia de albúmina. En la figura 11, se muestra la estructura química del irinotecán.

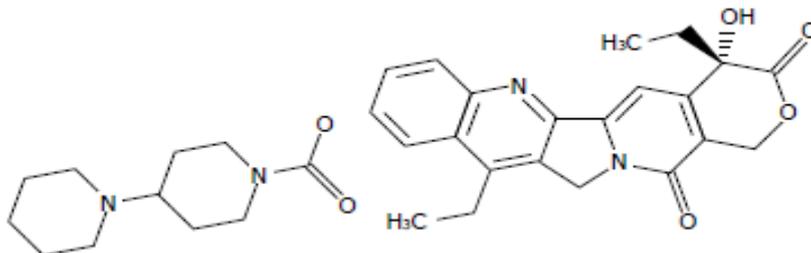


Figura 11: Estructura química del irinotecán. (1).

La farmacología del irinotecán es muy compleja por diversos motivos:

- 1) Es un profármaco que necesita ser activado a su metabolito, el SN-38, acción catalizada por la enzima carboxilesterasa tipo 2 (CES2) en el hígado.
- 2) El irinotecán y el SN-38 también son transformados en sustancias inactivas: el irinotecán se neutraliza y elimina (detoxificación) por el citocromo P450 (CYP3A) a APC y NPC, y el SN-38 se conjuga con el ácido glucurónico por la enzima uridinadifosfato glucosiltransferasa (UGT1A1).
- 3) Todos los derivados de las camptotecinas y sus metabolitos pueden sufrir conversión espontánea entre la forma lactona (activa) y la carboxilada (inactiva), según el pH.

El irinotecán es una prodroga cuya formulación es 7-etil-10[4-(1-piperidina)-1-piperidina]. Como otras camptotecinas, el CPT-11, y especialmente su metabolito activo el SN-38 (7-etil-10-hidroxicamptotecina), actúan inhibiendo la topoisomerasa I, una enzima celular que mantiene la estructura topográfica del ADN durante la traducción, la transcripción y la mitosis. La topoisomerasa I alivia la tensión de torsión de la doble hélice de ADN durante la replicación y la transcripción y produce una ruptura transitoria de una de las cadenas de la doble hélice (se forma un complejo ADN-topoisomerasa) que después se vuelve a soldar. Los derivados de la camptotecina se fijan al complejo topoisomerasa-ADN e impiden que se produzca esta soldadura.

Tras la absorción, el irinotecán se transforma en su metabolito activo el SN-38 en el hígado mediante las enzimas carboxilesterasas. Este metabolito es glucuronizado por la vía de la familia de las enzimas uridin difosfato glucuroniltransferasa (UGT), convirtiéndose en el SN-38G (10-O-glucuronil-SN-38), y eliminado.

El SN-38 es unas 100-1000 veces más citotóxico que el compuesto original.

Muchos estudios han intentado explicar el complejo perfil farmacocinético del irinotecán, pero hasta la fecha, en la práctica clínica esto no ha supuesto una mejoría para poder predecir los efectos secundarios, ni su severidad (95). Se ha demostrado que la utilización de la superficie

corporal para dosificar no disminuye lo suficiente la variabilidad interindividual en la farmacocinética ni en los efectos secundarios. En la vía metabólica del CPT-11 están implicadas múltiples enzimas y transportadores, por lo que variaciones en los genes que los codifican puede implicar la formación de polimorfismos, y contribuir a la variabilidad en los perfiles farmacocinéticos de los pacientes.

Los efectos secundarios limitantes de dosis son la mielosupresión (destacando la neutropenia) y la diarrea tardía, que es secundario a la excreción biliar de SN-38, los cuales pueden ser potencialmente mortales hasta en el 36% de los pacientes (96). Por esta razón hay muchos estudios, como los farmacogenómicos, que mediante el análisis de posibles variaciones en el ADN, pretenden identificar aquellos individuos con mayor riesgo de presentar toxicidad en los que sea necesario ajustar la dosis o evitar el uso del fármaco.

Por otro lado, se ha observado que la frecuencia de la diarrea G3-4, es mayor cuando se administra el irinotecán en monoterapia en régimen semanal o bisemanal que cuando la frecuencia es trisemanal; lo contrario ocurre con la neutropenia (96), por lo que el esquema de administración también es importante.

Existen distintas formulaciones comercializadas, pero en todas, el concentrado contiene 20 mg/ml de la sal de irinotecán trihidratado, que es equivalente a 17,33 mg/ml de irinotecán.

1.5.1 FARMACOCINÉTICA

A las dosis habitualmente utilizadas en la práctica clínica, el irinotecán presenta una farmacocinética lineal. Tras su administración intravenosa, el volumen de distribución en estado estacionario es de 263 l, lo que refleja su amplia distribución a fluidos y tejidos biológicos. El CPT-11 actúa en la fase S del ciclo celular. La concentración máxima del SN-38 ocurre a las 0,5-1 horas tras el inicio de la infusión. El 30-68% del irinotecán se une a proteínas (principalmente la albúmina), mientras que el SN-38 se une el 90% (fundamentalmente a la albúmina), siendo el volumen de distribución de 33-150 l/m². La evolución temporal de las concentraciones plasmáticas del irinotecán presenta un perfil multiexponencial, con un aclaramiento de irinotecán de 32 l/h. Las principales vías de eliminación del CPT-11 son el metabolismo hepático y la excreción biliar y urinaria. La semivida de eliminación del irinotecán es de 8 horas, mientras que la del SN-38 es de 13 horas.

La farmacocinética del SN-38 y del SN-38G no es lineal, y no hay evidencia de que el aumento del valor de sus áreas bajo la curva, sea dependiente de la dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas de SN-38 se observan aproximadamente una hora después de finalizar la perfusión intravenosa y disminuyen en función del tiempo de forma biexponencial. El aclaramiento plasmático aparente de SN-38 y SN-38G es 712 y 67 l/h respectivamente, lo que condiciona que la concentración plasmática de SN-38G sea mayor que la del SN-38. El volumen de distribución para una dosis de 125 mg/m² es de 110 ± 48,5 l/m² y para una dosis de 340mg/m² es de 234 ± 69,6 l/m².

1.5.1.1 Perspectivas futuras de la farmacocinética del irinotecán

No cabe duda que en un futuro no muy lejano, conocer la farmacocinética y la farmacogenómica de los diferentes agentes antineoplásicos, nos va a permitir predecir el efecto terapéutico y el perfil de toxicidad de los distintos fármacos en cada individuo. Hasta el momento se han

estudiado multitud de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y haplotipos con relevancia clínica en los pacientes tratados con irinotecán, y es probable que con el tiempo se pueda encontrar una mayor relación. Hay que destacar el papel del estudio genético del alelo UGT1A1*28, que nos permite identificar aquellos individuos con menor capacidad para neutralizar y eliminar el SN-38. Si se consigue identificar los pacientes con un genotipo homocigoto UGT1A1*28, los cuales tienen nueve veces más probabilidades de presentar neutropenia G4 con la dosis habitual de irinotecán, se podrá disminuir a la mitad este tipo de eventos. Lo que todavía es muy cuestionable es si los niveles basales de bilirrubina, también pueden ser predictivos de toxicidad, debido a los distintos resultados presentes en la literatura. Innocenti y colaboradores encontraron una marcada relación entre el estado de UGT1A1*28, los niveles totales de bilirrubina previos a la administración del tratamiento, y la neutropenia G4 (97); mientras que Meyerhardt y colaboradores describieron que los niveles de bilirrubina basales no eran predictivos de la toxicidad ni del efecto terapéutico del irinotecán (98). En este sentido, el equipo de Rouits determinó que el estatus de UGT1A1*28 estaba íntimamente relacionado con la toxicidad producida por el CPT-11, pero ninguno de los siete pacientes (de un total de 73) homocigotos para el UGT1A1*28 presentó hiperbilirrubinemia basal (99). Por el momento realizar este test solo es posible en el contexto de estudios clínicos y no en la práctica clínica habitual.

Hasta ahora se podría concluir que el papel del estudio farmacogenético de las enzimas carboxilesterasas, del citocromo P450 y de los transportadores ABC (*ATP-binding cassette*), es limitado a la hora de explicar la variabilidad en el metabolismo del irinotecán entre los distintos pacientes; por lo que es probable que los pacientes no se beneficien de una individualización del tratamiento basado en el estudio de estos genes. Sin embargo, el estudio del fenotipo del citocromo P450 y del genotipo de UGT1A1, puede ayudar a predecir la farmacocinética del irinotecán y el camino para conseguir un mayor índice terapéutico.

1.5.2 VÍA METABÓLICA DEL IRINOTECÁN

El irinotecán se activa por la acción de las carboxilesterasas tipo 1 y 2 presentes en el plasma y en las células, que lo convierten en SN-38 (figura 12). La tasa de glucuronización varía enormemente, tanto *in vivo* como *in vitro*, de forma que el ratio del área bajo la curva de SN-38G/SN-38 oscila entre 1,7 y 37,5 en los distintos estudios. Tanto el irinotecán como el SN-38 pueden ser transportados (por difusión y por transportadores activos) a través de la membrana celular. De forma paralela a esta conversión, el irinotecán intracelular es también objeto de una vía oxidativa catalizada por las isoformas 3A4 y 3A5 del citocromo P450, que dan lugar al metabolito inactivo APC (7-etil-10-[4-N-(5-ácido aminopentanoico)-1-piperidino]-carboniloxicamptotecina), cuya actividad antitumoral es 500 veces menor que la del SN-38 y el NPC (7-etil-10-[4-amino-1-piperidino]-carboniloxicamptotecina). También el APC parece ejercer cierto efecto inhibitorio sobre la acetilcolinesterasa, enzima que participa en el desarrollo del síndrome colinérgico. A su vez el NPC, puede ser convertido en SN-38 por las mismas carboxilesterasas. Para facilitar su excreción, el compuesto activo SN-38 es neutralizado mediante glucuronización por la uridin difosfato-glucuronosil transferasa de la subfamilia 1A (UGT1A), y se convierte en la forma conjugada β -ácido glucurónico (SN-38G). El irinotecán y sus metabolitos son transportados fuera de la célula por distintos transportadores ABC, incluyendo ABCB1, ABCC2 y AC62, la vía hepatobiliar a las heces o en menor medida (2:1) a la orina. La excreción fecal es la vía más importante de eliminación, y se puede encontrar hasta el 63,7% de la dosis administrada, siendo la concentración de SN-38 mucho mayor a la del SN-38G por la

acción de las β -glucuronidasas. En las primeras 24 horas de la administración del irinotecán, es posible detectar en la orina CPT-11 (el 10-22% de la dosis administrada), APC, SN-38G (este se elimina rápido por vía renal), y SN-38 solo en un 0,18-0,43%. Además, estos transportadores están presentes en muchos tejidos normales, por lo que además de influir en la excreción renal y hepatobiliar, también pueden afectar en la reabsorción intestinal y desempeñar un papel importante en la adquisición de resistencia farmacológica.

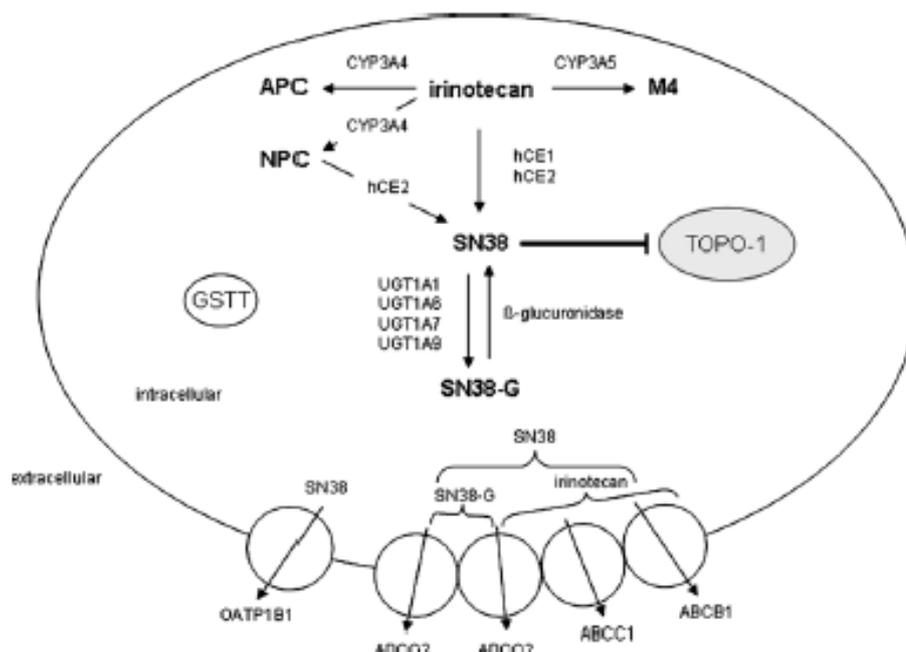


Figura 12: Representación de la vía metabólica y los mecanismos de transporte del irinotecán y sus metabolitos. APC, NPC, M4 y SN-38: metabolitos del irinotecán. hCE: carboxilesterasas humanas. SN-38G: SN-38 glucuronizado. GSTT: enzima glutatión S- transferasa. TOPO-1: topoisomerasa 1. OATP1B1: péptido 1B1 transportador de aniones orgánicos. ABCB1, ABCC1, ABCG2: péptidos transportadores de la familia ABC. (100).

En el intestino el irinotecán excretado por vía hepatobiliar y el NPC pueden ser convertidos a SN-38 por las carboxilesterasa locales (figura 13) y el SN-38G se puede desglucuronizar a SN-38 por la acción de las β -glucuronidasas bacterianas endógenas, provocando la toxicidad local del SN-38 en la mucosa intestinal. Se cree que este proceso es responsable de la aparición de diarrea tardía. Tanto el SN-38 como el irinotecán pueden ser reabsorbidos desde el intestino a la circulación sistémica (recirculación enterohepática). En un estudio fase I realizado en 1994, se analizó el efecto de la glucuronización en la concentración del SN-38 tras la administración de CPT-11 en 21 individuos con el fin de investigar la relación entre la toxicidad gastrointestinal y la farmacocinética del irinotecán y sus metabolitos (101); para ello se definió el “Índice Biliar” (IB) ($ABC\ CPT-11 \times (SN-38/SN-38G)$) y se observó que un mayor IB sugería una concentración biliar de SN-38 superior y podía ser la causa de la disminución de la glucuronización, ya que los pacientes que presentaban diarrea G3-4 mostraban un IB superior. También estimaron los parámetros farmacocinéticos con cuatro dosis distintas, y advirtieron que cuanto mayor era la dosis administrada más aumentaba el área bajo la curva del irinotecán y del SN-38, mientras que la del SN-38G solo se incrementaba hasta la dosis de 145 mg/m² pero no con dosis superiores,

lo que sugería una saturación de la vía de la glucuronización, y una disminución del aclaramiento del irinotecán. Observaron también que el único parámetro que se correlacionaba con la incidencia de diarrea G3-4 era el índice biliar ($p = 0,03$).

Recientemente ha surgido la idea de que la activación intratumoral del irinotecán a SN-38 puede ser aún más importante que los niveles circulantes de SN-38 formados por las carboxilesterasas hepáticas. Aunque los niveles plasmáticos de SN-38 son relativamente bajos, se ha demostrado una relación entre el SN-38 y la mielosupresión y/o diarrea tardía.

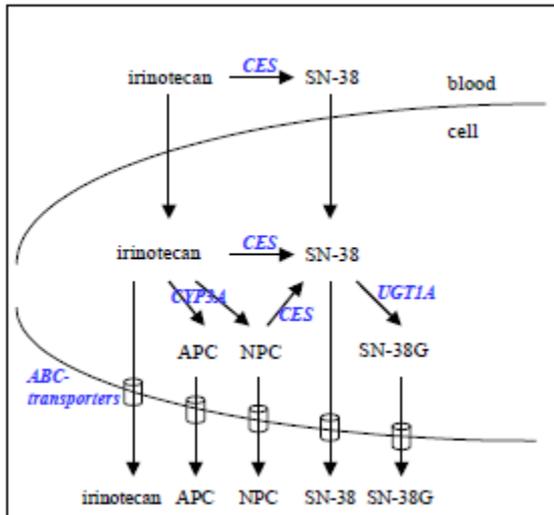


Figura 13 Conversión del irinotecán por las enzimas carboxilesterasas. (95).

1.5.2.1 Activación del irinotecán por las carboxilesterasas

Pese a que las carboxilesterasas (CES) en el plasma también son capaces de activar el irinotecán, los niveles sistémicos de SN-38 tras una sola dosis de irinotecán son relativamente bajos. Esto se puede explicar por la conversión inefectiva del irinotecán por las CES, la competición entre la vía mediada por las CES y la mediada por el citocromo P450, y el hecho de que la mayoría del SN-38 formado es hepático, y que ambos SN-38 y SN-38G se excretan a las heces a través de la bilis.

A diferencia de la toxicidad, la efectividad terapéutica no está claramente relacionada con la exposición al SN-38. La opinión actual, es que la activación intratumoral del irinotecán por las carboxilesterasas puede ser más importante que la activación hepática y sistémica. Un estudio *in vitro* ha demostrado que la activación del CPT-11 en el tumor está relacionada con la expresión de carboxilesterasas (102). Además, la mayoría de cánceres colorrectales expresan de forma intrínseca CES, aunque probablemente en menor extensión que el tejido colorrectal sano. Así mismo se ha observado que las mutaciones en el material genómico de los genes de las carboxilesterasas en el tejido tumoral son las mismas que las encontradas en los tejidos sanos (102). Los genes de las carboxilesterasas, se encuentran localizados en el cromosoma 16q13-q22, y están muy conservados a lo largo de la evolución. Especialmente la carboxilesterasa tipo 2, que se ha comprobado *in vitro* que es más activa que la tipo 1 en la activación del irinotecán (103). Sin embargo, se han descrito distintos polimorfismos en los genes que codifican las carboxilesterasas, muchos de los cuales muestran diferencias raciales en su distribución. Aunque la variación de la actividad de las CES entre diferentes pacientes es alta y algunos polimorfismos son muy comunes, son muy limitadas las consecuencias funcionales de estos en la activación *in*

vivo del irinotecán. Marsh y colaboradores (102) no encontraron ninguna relación funcional entre la presencia de polimorfismos en los genes de las carboxilesterasas y los niveles del ARN de las CES, excepto para el polimorfismo VS 10-88, en la CES-2, que se asoció con menores niveles de expresión del ARNm de CES-2 en los tumores colorrectales, pero no en la mucosa colónica normal. Tampoco Charasson y colaboradores (104) encontraron ninguna influencia en la expresión génica o actividad funcional de los 11 polimorfismos silentes en la CES-2. Sin embargo Kim y su equipo (105) observaron que el polimorfismo 100C>T en la CES-2, producía una sustitución en un aminoácido que podía tener impacto en la actividad funcional *in vivo*. Wu y colaboradores (106) demostraron que los individuos homocigotos para el alelo en la región 5' y en el intrón 1, así como los haplotipos con alelos raros en este lugar, tienen menor expresión de carboxilesterasa tipo 2, aunque no supone una menor actividad de la misma *in vitro*. Esta falta de asociación, en parte se puede deber a la inefectiva activación del irinotecán por las carboxilesterasas, al papel de otras esterasas, y al complejo metabolismo del irinotecán. También es posible que otras proteínas regulen la transcripción y la traducción, u otros factores limiten la formación de carboxilesterasas activas.

1.5.2.2 [Oxidación del irinotecán por el citocromo P450](#)

Los miembros de la superfamilia del citocromo P450 son capaces de oxidar más de la mitad de los fármacos antineoplásicos. Especialmente destacan por su importancia los de la subfamilia CYP3A, cuyos genes están localizados en el cromosoma 7q21-q22. De sus cuatro genes funcionales (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP3A43), parece que el CYP3A4 es el dominante.

El citocromo P450 se encarga de convertir el irinotecán en sus metabolitos inactivos, por lo que su mejor o peor funcionamiento supondrá la formación de mayor o menor cantidad de los mismos, con la consiguiente mayor o menor formación del metabolito activo SN-38 (figura 13). Mediante la apertura del anillo piperidínico del irinotecán, tiene lugar la formación del APC y NPC. Así, una menor expresión de CYP3A, y de CYP3A funcional, o la inhibición de CYP3A, pueden provocar una disminución en la formación de APC y NPC; como resultado de la inhibición de esta vía, la exposición al irinotecán será mayor, aunque también podría pasar inadvertido por su relativa alta concentración; como aumentaría su conversión a SN-38, también lo haría el riesgo de toxicidad potencial.

Se sugiere que parte de la variabilidad de la actividad de CYP3A es heredada. Aunque se han descubierto varios polimorfismos en los genes de la familia CYP3A, no se ha encontrado una relación con la farmacocinética y farmacodinamia del irinotecán. Son muchos los estudios orientados a determinar la influencia de los distintos polimorfismos en la farmacocinética del irinotecán, con resultados muy contradictorios; por lo que de momento el impacto de las variantes del CYP3A en su metabolismo, no se ha llegado a demostrar y se precisa de más estudios que lo aclaren. No se puede descartar que la variación en la expresión y función de los genes se relacione con factores ambientales (incluyendo medicación concomitante y sustancias alimenticias) y /o fisiológicas (alteración de función hepática, estado general). Algunas drogas exógenas, como por el ejemplo el mosto de St. John y Kava afectan claramente a la farmacocinética del irinotecán (107). La inhibición del CYP3A también puede ser producto de la administración concomitante de otros fármacos, como ocurre con el ketoconazol, que de forma indirecta produce un aumento en los niveles de SN-38 (108).

1.5.2.3 [Neutralización y eliminación del SN-38 por la enzima UGT1A](#)

Las isoformas 1A7 y 1A9 del UGT1A, son las que participan principalmente en la conjugación del SN-38 para formar su metabolito inactivo SN-38G. Además, la UGT1A1 es la responsable de formar los glucurónidos de bilirrubina.

Diversos estudios han demostrado la asociación entre el genotipo homocigoto para UGT1A1*28 y el mayor riesgo de desarrollar diarrea tardía y leucopenia tras el tratamiento con irinotecán; existe una concordancia entre el genotipo UGT1A1*28 y la glucuronización menos efectiva del SN-38. Dicho de otro modo, el índice de glucuronización del SN-38 esta inversamente relacionado con el número de repeticiones de timidina-adenosina (TA).

1.5.2.4 [Excreción del irinotecán y sus metabolitos por los transportadores](#)

Los transportadores ABC, son la mayor familia de transportadores transmembrana que emplean la energía derivada del trifosfato de adenosina (ATP) para transportar las sustancias a través de la membrana celular. Según la disposición del dominio de unión del nucleótido y la topología de sus dominios transmembrana los transportadores ABC se clasifican en siete familias distintas, desde ABC-A a ABC-G. Su patrón de localización sugiere que desempeñan un papel muy importante en la prevención de la absorción y de la excreción de metabolitos potencialmente tóxicos y xenobióticos, incluyendo el irinotecán y sus metabolitos. Los más importantes implicados en su metabolismo, son la glicoproteína P (MDR1; ABCB1), el transportador canalicular multiespecífico de aniones orgánicos (c-MOAT; MRP2; ABCG2) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP; ABCG2) (109). Estudios recientes han descrito numerosas variaciones alélicas que pueden influir en la actividad de los productos de sus genes. Como algunas de estas variantes tienen consecuencias funcionales, los pacientes portadores podrían presentar mayor toxicidad e influir negativamente en el efecto terapéutico.

1.5.3 [CARBOXILESTERASAS \(CES\)](#)

Las carboxilesterasas humanas son miembros de la esterasa de serina. Estas isoenzimas son las responsables del metabolismo de gran variedad de ésteres, carbamato, tioéster, etc. También participan en la activación de la capecitabina, y del irinotecán. Muestran distintas preferencias por los sustratos: la carboxilasa tipo 1 tiene mayor afinidad por sustratos con un resto alcohol menor y un mayor resto acilo (por ejemplo, meperidina o metilfenidato), mientras que CES tipo 2 por aquellos con un gran alcohol y un pequeño resto acilo (como la heroína, cocaína, procaína u oxibutinina).

La CES-2 se expresa en el riñón, corazón, músculo esquelético e intestino delgado. Sus genes se localizan en el cromosoma 16q13-q22.

La hidrólisis del irinotecán a su forma activa SN-38 está catalizada por las carboxilesterasas tipo 1, 2 y 3, pero la CES-2 es la enzima clave responsable de este paso; se ha comprobado que es más activa que la tipo 1. La expresión de esta enzima es muy variable en la población; los estudios *in vivo*, sugieren que un aumento en su expresión conlleva un aumento del metabolismo del irinotecán (110). Sin embargo, mediante la valoración extensa de los genes que codifican las carboxilesterasas no se ha identificado ningún polimorfismo funcional. La caracterización de variantes comunes en los promotores 5'-UTR de la CES-2 (como 830C>G o la 171C>G) no ha identificado ninguna asociación con la expresión de la CES-2 o su actividad catalítica, ni con la probabilidad de toxicidad por el irinotecán (99). La carboxilesterasa está

controlada por 3 regiones promotoras, y es posible que el control del promotor elegido pueda explicar algo de la variación individual de CES-2 (111).

La carboxilesterasa tipo 1, desempeña un escaso papel en el metabolismo del irinotecán, y la resecuenciación de su gen tampoco ha identificado ningún polimorfismo (106). El papel de la tipo 3 es muy limitado, con baja actividad catalítica en la activación del CPT-11.

Se han identificado multitud de polimorfismos y haplotipos en las carboxilesterasas tipo 1 y 2, y algunos de ellos con diferencias raciales importantes, sin embargo, no se ha encontrado una relación funcional entre el fenotipo y la presencia de polimorfismos en estas dos isoenzimas.

1.5.4 CITOCROMO P450 (CYP3A)

El CYP3A4, miembro de la superfamilia del citocromo P450, inactiva el irinotecán mediante su conversión a APC. La concentración hepática de CYP3A4 varía con un ratio de 1:20, lo que depende de factores ambientales más que de otros polimorfismos.

Aunque no hay evidencia para establecer que las variantes del gen del CYP3A4 constituyan un método útil para valorar la conversión a APC, se puede aprovecharla variabilidad interindividual de la actividad del CYP3A4 para dosificar de manera individual el irinotecán. Esto se demostró en un estudio *in vivo* e *in vitro* (112), en el que se analizó el efecto de la ingesta de 8 mg de dexametasona 2 veces al día durante 5 días. Se observó un aumento de la actividad de CYP3A4, pero con una gran variabilidad interindividual, por lo que concluyeron que existe una utilidad potencial de la medición basal de esta actividad. Un estudio aleatorizado (113) valoró la utilidad de un algoritmo para el cálculo individual de la dosis de irinotecán basado en la medición basal de la actividad del CYP3A4; para ello utilizaron un análisis de aclaramiento del midazolam, y concluyeron que esta medida, junto con la determinación del genotipo de UGT, sería una estrategia útil para la dosificación del fármaco, ya que observaron que podía predecir la farmacocinética y la toxicidad del irinotecán.

1.5.5 ENZIMA URIDIN DIFOSFATO GLUCURONILTRANSFERA (UGT)

En los vertebrados, la glucuronización de los compuestos lipofílicos está catalizada por la enzima uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT). Esta reacción catalítica utiliza ácido UDP-glucurónico como cosustrato para la formación de glucurónidos de varias sustancias, como la bilirrubina, los flavonoides, las hormonas, los fármacos y otros xenobióticos. Esta formación de glucurónidos hidrofílicos, facilita el transporte de estas moléculas a los compartimentos acuosos del organismo, y se eliminan por la bilis y/o la orina; por eso esta reacción se conoce como reacción de “destoxificación” (neutralización y eliminación de toxinas).

Estas enzimas forman una superfamilia, que está compuesta por cuatro familias: UGT1A, UGT2, UGT3 y UGT8. UGT2 a su vez se divide en dos subfamilias, UGT2A y UGT2B. El papel de UGT3 y UGT8 apenas se conoce.

Los miembros de la familia UGT1A están codificados por un solo locus del gen en el brazo largo del cromosoma 2 (2q37). Los miembros de este grupo glucuronizan una gran variedad de compuestos, y los fármacos son, con frecuencia, sus sustratos. Esto conlleva que esta familia tenga actualmente una especial relevancia en la investigación farmacogenética.

1.5.6 TOPOISOMERASA I (TOPO-I)

La topoisomerasa I es una enzima nuclear de 100 kilodaltons. Participa en la replicación del ADN, relajando la súper hélice previa a la replicación. Su inhibición produce la rotura de la cadena única de ADN. Está sobreexpresada en el 45-51% de los pacientes con cáncer colorrectal, y el irinotecán la inhibe, lo que provoca la disminución de la replicación del ADN y la apoptosis.

Los resultados de estudios previos no son concluyentes respecto a su valor predictivo, pero un estudio realizado en el Reino Unido que valoró la quimioterapia en combinación frente a la terapia secuencial reveló que los niveles de topoisomerasa I (TOPO-I) son predictivos (114) de forma que los pacientes con bajos niveles de topoisomerasa I no obtienen ningún beneficio de las combinaciones con irinotecán u oxaliplatino, al contrario que los que presentan altos niveles de la misma, que se benefician del tratamiento combinado. En el estudio CAIRO (115) intentaron validar estos resultados, pero no encontraron correlación entre los niveles de topoisomerasa I y la supervivencia. Por esto, la expresión de esta enzima no se recomienda como marcador molecular predictivo.

1.5.7 LOS TRANSPORTADORES

Los transportadores de membrana dependientes del ATP, también conocidos como transportadores ABC, por su denominación en inglés (*ATP-Binding Cassette*), constituyen una superfamilia de proteínas que actúan como transportadores activos primarios o “bombas exportadoras”. Estas proteínas están presentes en prácticamente todos los organismos vivos con una estructura muy conservada, y desempeñan un papel esencial en la protección de los mismos frente a metabolitos tóxicos y compuestos presentes en la dieta. Están implicados en el transporte de compuestos en el intestino, en la barrera hematoencefálica, en la placenta, etc. También es importante considerar que estos transportadores participan en el fenómeno de multirresistencia a fármacos antitumorales y antirretrovirales. La estructura básica que define a los miembros de esta familia de proteínas es la combinación de un lugar de unión al ATP y diferentes dominios transmembrana.

El irinotecán y el SN-38, pueden ser transportados fuera de la célula por los miembros de la familia ABC. Los que desempeñan un papel más importante son: la glicoproteína P (P-gp), codificada por el gen ABCB1 o el MDR1 en humanos, las proteínas asociadas con la resistencia de fármacos MRPs (c-MOAT; MRP2; ABCC2) y la proteína asociada al cáncer de mama, BCRP/ABCG2.

Además, el SN-38G puede ser extraído de la célula por la proteína ABCC2. El gen que la codifica está localizado en el cromosoma 4q22.1, y compuesto de 655 aminoácidos con un dominio N-terminal de unión al ATP y una región C-terminal formada por seis dominios transmembrana.

ABCC2 es el principal transportador en la secreción hepatobiliar de irinotecán, SN-38 y SN-38G y se ha demostrado que existe una gran variabilidad en su expresión. Al igual que otros transportadores de la superfamilia ABC, se encuentra en la membrana apical de las células polarizadas en el hígado, los riñones y el intestino, y su expresión es mayor en la membrana canalicular de los hepatocitos.

Farmacogenómica de los transportadores:

ABCB1

En un estudio de 65 pacientes tratados con irinotecán, la variante común ABCB1 1236C>T causaba un menor aclaramiento y por tanto una mayor exposición al mismo (116). Se han analizado diferentes variantes en otros tumores. En el cáncer colorrectal destacan los resultados del estudio NORDIC VI (117) en el que el haplotipo ABCB1 se relacionó con la respuesta y la supervivencia en 140 pacientes; también se observó que ABCB1 3435C>T era un factor predictivo de toxicidad aguda. Hay que destacar otros haplotipos estudiados: se ha observado que la toxicidad es mayor en aquellos pacientes que son homocigotos para el haplotipo ABCB1 1236T-2677T-3435, pero no en aquellos con el haplotipo ABCB1 1236C-2677G-3435C ($p = 0,036$).

ABCC2

En un trabajo realizado con 64 pacientes con tumores sólidos tratados con irinotecán, se observó una correlación significativa entre el aclaramiento de este fármaco y el polimorfismo 3972T>C (118), el cual se asoció con la toxicidad. Además, la presencia del haplotipo ABCC2*2 se relacionó con una menor incidencia de diarrea, probablemente como resultado de la menor secreción hepato-biliar de irinotecán, y por tanto una reducción de su aclaramiento (5, 119). Esto sugiere que este haplotipo podría constituir un segundo escalón en la detección de pacientes con UGT1A1 salvaje, para reducir aún más las posibilidades de toxicidad.

En un estudio publicado en 2007 (5), se exploró la asociación de los polimorfismos y los haplotipos del ABCC2 con la exposición al irinotecán y la presencia de diarrea en 167 pacientes caucásicos con tumores sólidos. Se encontró una asociación significativa entre el haplotipo ABCC2*2 y un menor aclaramiento de irinotecán (28,3 vs. 31,6 l/h; $p = 0,020$); además, en los pacientes no portadores del alelo UGT1A1*28, se observó una disminución en la incidencia de diarrea en aquellos con el haplotipo ABCC2*2 (10 vs. 44%, $p = 0,005$); sin embargo, no se encontró relación con ninguno de los polimorfismos estudiados. Esto sugiere que la presencia del haplotipo ABCC2*2 está relacionada con menor diarrea, probablemente como consecuencia de la reducción de la secreción hepato-biliar del irinotecán.

ABCG2

Este transportador se ha localizado también en la barrera hematoencefálica, lo que sugiere un papel en la exclusión de xenobióticos del cerebro. Las líneas celulares que sobreexpresan ABCG2 son resistentes a varios inhibidores de la topoisomerasa I, incluyendo el irinotecán y el SN-38, el mitoxantrona y las antraciclinas. La resistencia a SN-38 se ha estudiado *in vitro* (120) en las células que lo sobreexpresan y se ha observado una correlación entre una mayor resistencia y la amplificación del gen ABCG2, lo que implica una marcada disminución en la acumulación intracelular del SN-38. También se ha analizado su expresión en muestras de colon de pacientes y se ha encontrado que aquellos que recibían quimioterapia con irinotecán mostraban niveles mayores de ARNm en las metástasis hepáticas ($p = 0,0050$).

Los miembros de la familia del polipéptido de transporte de aniones orgánicos (OATP) son responsables de la captación celular de una gran variedad de compuestos endógenos y xenobióticos en los distintos tejidos. El OATP1-B1 (SLCO1B1), que se expresa específicamente en la membrana basolateral de hepatocitos humanos, desempeña un papel importante en la

eliminación y en la farmacocinética de los fármacos, y se ha descrito su participación en el aclaramiento del irinotecán (121).

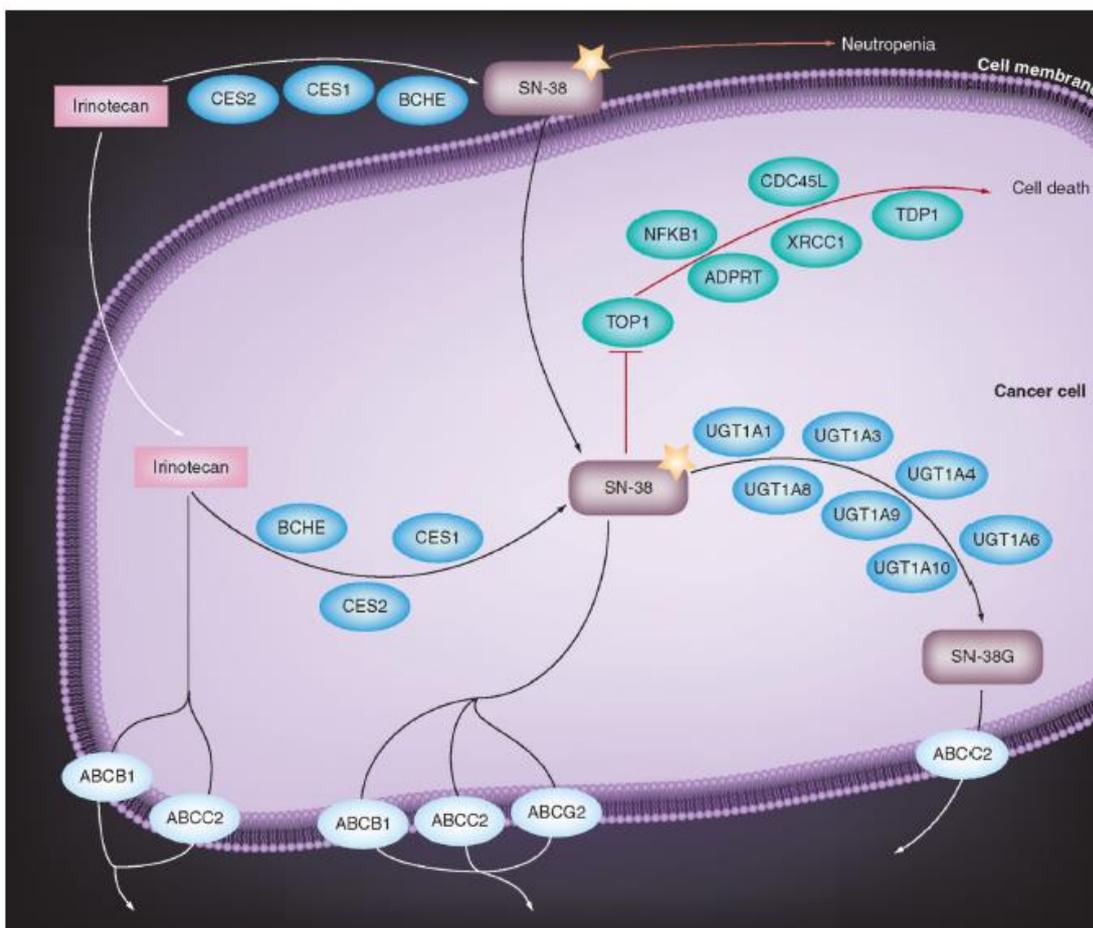


Figura 14: vía metabólica del irinotecán (122).

1.5.8 FARMACODINAMIA DEL IRINOTECÁN

La topoisomerasa I es el blanco del SN-38. Distintos genes de la cascada que se pone en marcha tras la activación de la topoisomerasa I se han asociado con la sensibilidad a la camptotecina, y por eso se incluyen en la vía del irinotecán (figura 14), incluyendo el XRCC1 (X-ray repair cross-complementing protein 1), ADPRT (adenina fosforribosil transferasa), TDP1 (Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1), CDC45L y NFKB1 (factor nuclear NF-kappa-B).

Farmacodinamia y farmacogenómica

Un análisis retrospectivo de 107 pacientes con cáncer colorrectal identificó una asociación significativa entre TDP1 IVS12+79T>C y la neutropenia G3-4, y entre la variante TDP1 y el haplotipo XRCC1 con la respuesta al irinotecán (123). Sin embargo, no se demostró ninguna asociación con la toxicidad en el seguimiento de 85 pacientes (124), aun cuando la dosis de irinotecán fue mayor (300-350 mg/m²) que en el estudio previo (180 mg/m²). Tampoco se encontró una asociación significativa (125) entre la toxicidad y la variante XRCC1 R399Q en 18

pacientes con cáncer colorrectal, pero en un estudio turco sí que se observó una relación entre esta última variante y la supervivencia global (126).

1.6 ENZIMA URIDINADIFOSFATO GLUCURONILTRANSFERASA (UGT)

En los vertebrados, la glucuronización de los compuestos lipofílicos está catalizada por las enzimas uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT). Esta reacción catalítica utiliza el ácido UDP-glucurónico como cosustrato para la formación de glucurónidos de varios sustratos, como la bilirrubina, los flavonoides, las hormonas, los fármacos y otros xenobióticos. Esta formación de glucurónidos hidrofílicos, facilita el transporte de estas moléculas a los compartimentos acuosos del organismo, y así son eliminados por la bilis y/o la orina, por eso, esta reacción se conoce como reacción de “detoxificación” (neutralización y eliminación).

Estas enzimas localizadas en el retículo endoplásmico, forman una superfamilia compuesta por cuatro familias: UGT1A, UGT2, UGT3 y UGT8 (127). UGT2 a su vez se divide en 2 subfamilias, UGT2A (contribuye en la glucuronización de hidrocarburos aromáticos policíclicos entre otros, aunque poco estudiado) y UGT2B (participa del metabolismo de esteroides), ambas presentes en el cromosoma 4. El papel de UGT3 y UGT8 apenas se conoce.

Los miembros de la familia UGT1A están codificados por un solo locus del gen en el brazo largo (q) del cromosoma 2 (2q37). Los miembros de este grupo glucuronizan una gran variedad de compuestos, y los fármacos son, con frecuencia, sus sustratos. Esto conlleva que esta familia tenga actualmente una especial relevancia en la investigación farmacogenética. La mayoría de los miembros de esta superfamilia se expresan en el hígado, pero también en otros tejidos como el intestino, estómago o tejido mamario. Solo unas pocas se expresan exclusivamente a nivel extrahepático: UGT1A7, UGT1A8, UGT1A10 y UGT2A1 (128).

1.6.1 EL LOCUS DEL GEN UGT1A

El gen UGT1A codifica nueve proteínas funcionales (UGT1A1 y UGT1A3-UGT1A10). Este locus comprende trece exones alternativos únicos seguidos por cuatro exones comunes. Estructuralmente, cada uno de los genes alternativos se compone de cinco exones (el exón 1 variable y los exones comunes 2-4 y 5ª). El exón 1, diferente para cada isoforma, es el encargado de codificar el dominio de unión de la proteína al sustrato y por tanto el que proporciona la especificidad de cada isoforma. Nueve de los trece exones alternativos codifican proteínas funcionales que poseen el mismo grupo carboxilo-terminal y se diferencian en el dominio amino-terminal. Los otros cuatro genes alternativos (UGT1A2p, 11p, 12p y 13p) son pseudogenes (figura 15).

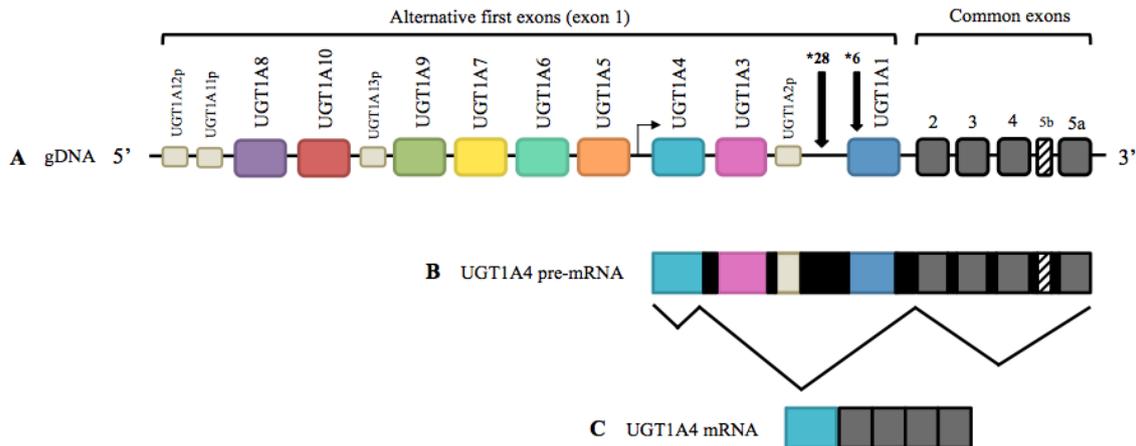


Figura 15: Locus UGT1A: (A) Representación de los trece exones 1 alternativos con sus propios promotores y los exones comunes 2 a 5. Se muestra como ejemplo el promotor alternativo situado junto a UGT1A4. (B) Esquema del pre-ARNm formado a partir del exón 1 UGT1A4 después de la transcripción. (C) Imagen del ARNm resultante tras la eliminación de los intrones. La figura muestra además la localización de dos importantes variantes farmacogenéticas de la isoforma UGT1A1, la *28 y la *6 (129).

La actividad de la enzima depende del número de repeticiones del dinucleótido timidina-adenosina (TA) en la región promotora de cada alelo del gen UGT1A1. La glucuronización de SN-38 se lleva a cabo por la UGT1A, especialmente por las isoformas UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9, que están involucradas en la fase II del paso de SN-38 a SN-38G. UGT1A1 es la más estudiada ya que también participa en la eliminación de la bilirrubina. En orden decreciente de importancia, se sitúa en primer lugar UGT1A1, seguida de UGT1A6, UGT1A7, UGT1A9 y UGT1A10.

1.6.2 ISOFORMA UGT1A1

UGT1A1 es uno de los transcritos codificados por el locus UGT1A, localizado en la región más lejana 3' terminal de la región del exón 1 de UGT1A. Se expresa en el hígado, y también en el colon, intestino y estómago. Una de sus funciones principales, reside en el hígado, donde es responsable del metabolismo de la bilirrubina. Aunque las enzimas UGT1A comparten muchos sustratos, ninguna de las otras puede sustituir la acción de UGT1A1 en la glucuronización de la bilirrubina, y tampoco existe otra vía para llevar a cabo la neutralización y eliminación de este sustrato, a excepción de la fotoisomerización, que es una vía poco eficaz comparándola con la acción de la UGT1A1.

Se conocen 113 variantes alélicas en el gen UGT1A1. Estas variantes originan enzimas con mayor o menor actividad, y también fenotipos enzimáticos funcionales o inactivos. Estas variantes se describen como alelos y se designan por el símbolo * seguido de un número.

UGT1A1 es el biomarcador genético más estudiado en relación con toxicidad del irinotecán. La expresión de UGT1A1 está en parte controlada por la repetición del dinucleótido timidina-adenosina (TA) entre 5 y 8 veces (TA) ([TA] nTAA) en la región promotora. Las repeticiones más comunes son la (TA) 6TAA considerada como la forma salvaje (*wild-type*) y la (TA) 7TAA que se denomina UGT1A1*28, y es la más frecuente. Esta variante genética se encuentra en la región del promotor de UGT1A1 que controla la transcripción del gen UGT1A1. El número de repeticiones de TA en el promotor del gen UGT1A1 puede variar entre 5 y 8, y cada variante se

designa por códigos separados: TA5- * 36, * 1 TA6-, TA7- * 28 y * 37 TA8-. Cuanto mayor es el número de repeticiones, menor es la expresión de la enzima UGT1A1, lo que supone a una menor glucuronización y por consiguiente una menor formación de SN-38G y una mayor cantidad de SN-38, pudiendo producirse un aumento de la toxicidad. Se ha observado que una alta tasa de glucuronización se asocia a una baja formación de SN-38, esto podría indicar que la formación de glucurónido es independiente de la disponibilidad del SN-38, y una cantidad fija de SN-38 se transforma en SN-38G.

Los homocigotos o los heterocigotos compuestos por alelos inactivos de UGT1A1 no muestran actividad en la glucuronización y eliminación de la bilirrubina, lo que conlleva un aumento sérico de la bilirrubina no conjugada, provocando el denominado síndrome de Crigler-Najjar tipo 1, que inicialmente puede ser tratado con fototerapia, pero con la edad precisan de un trasplante hepático. El tipo 2 es el resultado de mutaciones en el gen UGT1A1, pero las enzimas mantienen algo de actividad, lo que origina un fenotipo intermedio que se puede tratar con fenobarbital (130, 131). El síndrome de Gilbert, se descubrió en 1995 y tiene una prevalencia del 5-10% en la población caucásica. Se considera el síndrome menos severo de las hiperbilirrubinemias hereditarias, los afectados suelen presentar cifras de bilirrubina cercanas al límite normal, pero en situaciones de estrés o ante una enfermedad se puede desencadenar el aumento de las mismas (132). El problema surge al administrar ciertos fármacos que, debido a la reducción de la actividad del enzima, pueden ver aumentada su toxicidad. La actividad de glucuronización del enzima ronda aproximadamente el 30%. Puede estar causado por distintas variaciones genéticas, pero en los blancos y afroamericanos se atribuye a la variante UGT1A1*28 (rs8175347) de 7 repeticiones. Esta variante alélica produce una disminución de la capacidad de transcripción del gen del 70%. El alelo UGT1A1*37, tiene 8 repeticiones y reduce aún más la capacidad de transcripción del gen. Por el contrario la variante UGT1A1*36, tiene solo 5 repeticiones y se asocia con un aumento en la actividad promotora del gen y un menor riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal. En los asiáticos es más frecuente el alelo UGT1A1*6. Esta variante es resultado de un cambio de glicina por arginina en la posición 71 de la región codificante (Arg71Gly; 211 G>A).

Algunos alelos UGT1A1 también se han relacionado con el desarrollo de distintas neoplasias ya que la enzima UGT1A1 se encarga de glucuronizar diferentes precursores de potentes carcinógenos. Así, el alelo *28 parece que aumenta el riesgo de cáncer colorrectal y de mama en estudios de población blanca y china. En 2003 se relacionó por primera vez con el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre menopáusicas con receptores hormonales negativos (128); se concluyó que debido a una menor actividad de la enzima, se producía un acumulo de estradiol en el tejido mamario que alteraba el microambiente y así aumentaba el riesgo de malignizarse. El alelo *6 solo parece estar relacionado con el riesgo de cáncer colorrectal en la población china, pero con datos muy contradictorios en la literatura. También hay evidencias que sugieren que el alelo UGT1A1*28 confiere protección contra las enfermedades cardiovasculares, ya que la bilirrubina es antioxidante y previene la formación de placas de ateroma que producen a la aterosclerosis (133).

Las frecuencias de los alelos UGT1A1 varían según la población: UGT1A1*36 y *37 son casi exclusivos en población de origen africano, con una frecuencia estimada de 0,03-0,10 y 0,02-0,07, respectivamente; la frecuencia del UGT1A1*28 es mayor en africanos-americanos (0,42-0,56), seguidos de caucásicos (0,26-0,31), y menor en asiáticos (0,09-0,16). La frecuencia de UGT1A1*6 es de 0,13, 0,23, y 0,23 en japoneses, coreanos y chinos, respectivamente. Así lo demuestra un metaanálisis (134) en el que la frecuencia de UGT1A1*28 en la población blanca

es superior que en la asiática (40-50% vs. 15-20% para heterocigotos; 10 vs. 4-6% para homocigotos) (135-137).

1.6.2.1 [Farmacogenética del UGT1A1](#)

Los alelos *28 y *6 están relacionados con la toxicidad del irinotecán, ya que UGT1A1 es la isoforma predominante, responsable de glucuronizar el SN-38, permitiendo su excreción. Pero estudios *in vitro* también han comprobado que UGT1A7 y UGT1A9 participan en la glucuronización del SN-38. Otros fármacos como el raloxifeno y el etopósido (138) también son glucuronizados por la enzima UGT1A1 y se han descrito algunas asociaciones entre el alelo *28 y sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Se han estudiado otras isoformas que pueden aumentar la asociación entre los efectos secundarios y las mediciones farmacocinéticas. UGT1A7 muestra cinco veces más actividad específica para el metabolito SN-38 que UGT1A1, y con la inclusión de esta isoforma en los estudios de la toxicidad del irinotecán se observan resultados convincentes: la combinación del estudio de UGT1A1*28 con UGT1A7*2 y UGT1A7-57/G es superior para predecir el riesgo de neutropenia y la posible necesidad de reducción de dosis que UGT1A7 y *28 solos (139). El alelo UGT1A7 se asocia con una disminución en la glucuronización y la transcripción, lo que explica la toxicidad. Todavía son numerosos los resultados contradictorios en la literatura; un estudio (140) demuestra que UGT1A7*3 es el único predictor de toxicidad hematológica durante el primer ciclo de administración del régimen de poliquimioterapia FOLFIRI y que *28 no es predictivo de toxicidad; otro estudio concluye que, UGT1A7*4 y UGT1A6*5 son predictivos de neutropenia en el tratamiento con FOLFIRI, y no lo es así el *28, esto lo explican porque UGT1A7*4 se asocia con una reducción en la glucuronización.

1.6.3 [VARIANTES IMPORTANTES](#)

1.6.3.1 [Alelo UGT1A1*28](#)

La variante UGT1A1*28 corresponde a la inserción de 7 TA en la región promotora (rs8175347).

Se ha demostrado una asociación significativa entre el genotipo de UGT1A1 y la glucuronización de la bilirrubina y el SN-38 *in vitro*. Así, multitud de series sugieren una relación entre el genotipo y el fenotipo en pacientes con tumores sólidos, sobre todo de origen colorrectal. Son muchos los estudios realizados para relacionar el alelo UGT1A1*28 y la toxicidad del irinotecán, con resultados contradictorios. Sin embargo, en 2004, la agencia reguladora de la administración de medicamento y alimentos americana, la FDA (*Food and Drug Administration*), recomendó que aquellos pacientes con el alelo *28 recibieran una dosis menor.

Algunos trabajos demuestran una clara relación entre la farmacocinética y el genotipo UGT1A1*28 (97, 141). Otros han estudiado la relación de este genotipo con la toxicidad, destacando una relación con el riesgo de neutropenia y/o diarrea (99, 107, 141-144). Ando y colaboradores (107), fueron los primeros en analizar de forma retrospectiva la asociación entre las variantes de UGT1A1 y la toxicidad del irinotecán, realizando un análisis multivariante en el que observaron que la presencia del alelo UGT1A1*28 implicaba un mayor riesgo de toxicidad. Estos datos se han podido confirmar por distintos grupos. Así, se ha descrito una concordancia entre el genotipo UGT1A*28 y la menor glucuronización del SN-38 y una relación significativa entre el área bajo la curva de SN-38 y el número de alelos TA. También la extensión relativa de la glucuronización de SN-38 a SN-38G (ratio de ABC SN-38G a ABC SN-38) está inversamente

relacionada con el número de repeticiones de TA (97, 141). No obstante, también se han descrito otros trabajos con resultados contradictorios (145). Estos datos dispares se pueden deber a la heterogeneidad en el diseño de los mismos en cuanto a los criterios de inclusión (estado general de los pacientes, comorbilidad), el esquema utilizado y la etnia estudiada; además la mayoría incluyen una muestra pequeña por lo que no se pueden evitar los errores tipo I.

En 2010, un metaanálisis (146), confirmó la asociación de UGT1A1*28 con la toxicidad hematológica con cualquier dosis, mientras que otro metaanálisis previo de Hoskins y colaboradores (147) que analizó nueve estudios concluyó que el riesgo de toxicidad hematológica para los pacientes con el genotipo UGT1A1*28/28 era dependiente de la dosis y no se apreciaba mayor riesgo de toxicidad con las dosis bajas comúnmente utilizadas (100-125 mg/m²); sin embargo, para dosis superiores (200-350 mg/m²) el riesgo de toxicidad hematológica en este grupo de pacientes era 27,8 veces mayor. Un estudio europeo confirmó que la toxicidad del irinotecán a dosis bajas no estaba condicionada por la variante UGT1A1*28 (137). Por el contrario, el trabajo MRC FOCUS que utilizó altas dosis de irinotecán, no encontró correlación entre el genotipo y la toxicidad (125).

Con la hipótesis de que los pacientes sin el genotipo *28/*28 podrían tolerar mayores dosis, se ha llevado a cabo en estudio fase I en Italia (148), que excluyó a los pacientes con este genotipo para identificar la máxima dosis tolerada (MDT). Se realizó en 59 pacientes con genotipo UGT1A1*1/*1 o *1/*28 en tratamiento con FOLFIRI que consistió en una dosis fija de 5-FU y una dosis inicial de irinotecán de 215 mg/m², escalando hasta 370 mg/m² en aquellos con genotipo *1/*28 y hasta 420mg/m² en los que presentaban *1/*1. La toxicidad limitante de dosis ocurrió en 2 de los 4 pacientes con *1/*28 a 370 mg/m² y en 2 de 3 con *1/*1 con 420 mg/m², y no se observó toxicidad limitante de dosis (TLD) con 310 mg/m² y 370 mg/m² respectivamente, por lo que establecieron estas dosis como MDT, y concluyeron que la dosis habitual de 180 mg/m² es inferior a la que podría ser administrada a estos individuos. Se observó una correlación significativa entre la dosis por metro cuadrado y el área bajo la curva del irinotecán, el SN-38, el SN-38G y el índice biliar (IB) ($p < 0,001$), pero no se encoró una relación con la tasa de glucuronización, ni se observaron cambios en el aclaramiento de irinotecán según se aumentaba la dosis. En cuanto a la eficacia, se comprobó que la presencia de un alelo *28 y el empleo de dosis mayores eran los únicos factores predictivos independientes para obtener mejor tasa de respuesta. De este estudio es importante destacar que se produjo una muerte tóxica en una mujer de 49 años, con genotipo *1/*1 tratada con 310 mg/m², que presentó neutropenia febril G4, trombocitopenia, leucopenia y estomatitis G3 en el primer ciclo, y sus datos farmacocinéticos sugerían que presentaba una mayor exposición al fármaco que el resto, ya que tenía el área bajo la curva de irinotecán, de SN-38 y de SN-38G de 44,85, 1,21 y 4,27 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$ respectivamente, siendo los 2 primeros mayores a la media de su grupo a esa dosis y el área bajo la curva de SN-38G menor. En un estudio prospectivo (97) la frecuencia de neutropenia G4 en pacientes tratados con irinotecán en monoterapia en régimen trisemanal (350 mg/m²) era de 50% en homocigotos para UGT1A1*28, 12,5% en heterocigotos y del 0% en homocigotos para UGT1A*1. Además, *The Dutch Pharmacogenetics Working Group* solo recomienda el ajuste de dosis para pacientes homocigotos para el alelo*28 si se usan dosis superiores a 250 mg/m².

En un estudio retrospectivo de 524 pacientes con cáncer colorrectal metastásico dentro del estudio N9741 (149), se relacionó el alelo UGT1A1*28 y la toxicidad; también con la neutropenia G4 en un estudio prospectivo llevado a cabo en 66 pacientes con enfermedad avanzada (97). En un análisis exploratorio del estudio fase III Nordic VI (117), se observó un aumento significativo en la toxicidad en los pacientes homocigotos, tanto la hematológica como la no hematológica.

Por otro lado, hay estudios que relacionan este genotipo con la diarrea, igualmente con resultados contradictorios. Un análisis de 95 pacientes con cáncer colorrectal tratados con un régimen de quimioterapia basado en irinotecán, encontró una relación significativa entre la diarrea y el genotipo ($p = 0,005$) (143). Esto mismo se demostró en otro estudio fase 2 (144), donde se observó una relación con la emesis ($p = 0,0001$) y la fatiga ($p = 0,007$). Un metaanálisis en 2010 incluyó 1760 pacientes encontró un aumento en la diarrea severa en los pacientes homocigotos *28 que recibían dosis medias o altas de irinotecán, así como en los heterocigotos, pero no se apreció asociación a dosis bajas ($< 125 \text{ mg/m}^2$) (146).

También se ha estudiado la relación de este genotipo y la eficacia con datos contradictorios. Un análisis prospectivo (142) llevado a cabo en pacientes con cáncer colorrectal tratados en primera línea con la combinación de irinotecán y 5-FU/LV, encontró que además de existir una relación con la incidencia de neutropenia (solo en el primer ciclo), el genotipo influía en el aumento de la tasa de respuestas (debido a un mayor índice biliar y a la menor glucuronización del SN-38) y en la disminución del riesgo de progresión, sin tener un impacto en la supervivencia. Por ejemplo, en los pacientes con cáncer colorrectal EIV se observó una tendencia no significativa a presentar mejor supervivencia en aquellos que no tenían el genotipo UGT1A1*28 (143). Por el contrario, se ha encontrado una mayor tasa de respuestas en homocigotos para UGT1A1*28, probablemente por la menor glucuronización en estos pacientes (142). La predicción de la respuesta es más complicada ya que son múltiples los factores con los que se asocia.

La mutación (TA)₇ en el gen UGT1A1 también se ha relacionado con un aumento de la bilirrubina en personas sin patología aparente, en la beta-talasemia, en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), en la ictericia neonatal, y en la esferocitosis hereditaria. Estudios poblacionales han comprobado que los hombres y mujeres de raza negra tienen una bilirrubina total 15-20% menor que sus contemporáneos de raza blanca; y lo mismo ocurre en niños con ictericia. En los niños asiáticos, los niveles de bilirrubina son mayores que en los caucásicos, lo que sugiere que la prevalencia de la mutación (TA)₇ es menor en la población de origen africano.

Otros genes UGT1A: otros genes uridinadifosfato glucuroniltransferasa, incluyendo los hepáticos UGT1A6 y UGT1A9 y extrahepáticos UGT1A7 y UGT1A10 participan en el metabolismo del irinotecán (145). UGT1A7*3 se ha asociado con toxicidad hematológica en pacientes con cáncer colorrectal tratados con irinotecán (140).

1.6.3.2 Alelo UGT1A1*6

En esta variante, hay un cambio de aminoácidos, una glicina por una arginina en la posición 71 dentro de una región codificante (Gly71Arg; rs4148323).

Aunque existen estudios que no han relacionado el alelo UGT1A1*6 con la toxicidad del irinotecán, algunos trabajos realizados en asiáticos sugieren que los pacientes homo o heterocigotos para el alelo *6 muestran mayor riesgo de neutropenia, de diarrea, necesidad de disminución de la dosis, así como un riesgo superior de exposición sistémica al SN-38 (150). Además, este alelo se asocia con el síndrome de Gilbert en población asiática.

Algunos análisis que demuestran que el alelo UGT1A1*6 se asocia con la neutropenia inducida por el irinotecán en asiáticos (151, 152). Este hallazgo sugiere que UGT1A1*6 podría haber sido seleccionado positivamente en esta población para compensar la frecuencia reducida del alelo UGT1A1*28 y para mantener la homeostasis de los niveles de bilirrubina. Algunos estudios apuntan la importancia del análisis conjunto de UGT1A*6 y UGT1A*28 para predecir el riesgo

de neutropenia (150, 152). En el metaanálisis (134) en el que se analizaron 20 poblaciones, también se observó que el estudio conjunto es clínicamente relevante para predecir el riesgo de neutropenia por irinotecán en población asiática.

1.6.3.3 [Otras variantes](#)

UGT1A6: no se ha encontrado asociación con la toxicidad del irinotecán.

UGT1A7: solo se expresa en tejido extrahepático (esófago, estómago y pulmón), y aún no está claro su papel en la conversión sistémica del SN-38. Se han identificado nueve variantes alélicas distintas para UGT1A7; los alelos UG1A7*1, UGT1A*2 y UGT1A7*3 son muy frecuentes, mientras que las otras seis son muy raras. Es por ello, que Ando y colaboradores (107), realizaron un análisis retrospectivo, sin encontrar ninguna relación entre estas tres variantes y la toxicidad del irinotecán en la población asiática. La actividad de este enzima es menor en los individuos con el genotipo *3 y *4. Además, UGT1A7*2/*2 y *3/*3, son los responsables de una disminución en la actividad enzimática y la actividad transcripcional se han relacionado con menor toxicidad gastrointestinal, sobre todo en población blanca y en combinación con capecitabina (145) y junto con los alelos UGT1A9-118(dt) se han relacionado con la respuesta al irinotecán. Como UGT1A7 se expresa sobre todo a nivel del tracto digestivo superior, se presupone que su papel en la expresión sistémica del SN-38 es menor. En la población japonesa no se ha observado ninguna relación entre las variantes alélicas de UGT1A7 y la toxicidad (153).

Así mismo, se ha encontrado que la mayoría de homocigotos para UGT1A1*28, a su vez tienen una variante promotora funcional del gen UGT1A7 (-57T>G), lo que provoca una disminución del 30% en la actividad del promotor (154).

UGT1A9: esta variante se encuentra altamente expresada en el tracto gastrointestinal y en el hígado. De todos los polimorfismos existentes, solo el UGT1A9*22 se ha asociado con un aumento de la toxicidad G3-4 ($p = 0,002$) (145) y con una menor eficacia terapéutica, sin embargo, esta asociación es dependiente de la dosis (155). Además, la expresión hepática de UGT1A9 parece que desempeña un papel clínicamente relevante en la biotransformación del SN-38 (99). Un estudio farmacogenético de 94 pacientes caucásicos diagnosticados de cáncer y tratados con irinotecán, (156) concluyó que los polimorfismos en UGT1A9 son clínicamente insignificantes en la farmacocinética del irinotecán, ya que se trata de variantes funcionales raras.

1.6.3.4 [Aplicación clínica](#)

En 2005, la FDA aprobó un kit para la determinación del genotipo UGT1A1*28/*28 (157). Y previamente en 2004, se modificó la ficha técnica del fármaco, indicando una disminución de la dosis en los pacientes portadores, pero no establecieron la dosis idónea recomendada. Esto marcó un antes y un después en cuanto al empleo de la farmacogenómica en la práctica clínica habitual.

1.6.4 [CONCLUSIONES](#)

Tanto la FDA como *The Dutch Pharmacogenetics Working Group*, sugieren determinar el genotipo del alelo UGT1A*28 antes del tratamiento con irinotecán, aunque continúa sin esclarecerse cuál es la dosis recomendada del fármaco ante un paciente homocigoto. Algunos

estudios (158, 159) han demostrado que el análisis del alelo *28 antes del tratamiento con irinotecán es coste efectivo.

Teniendo en cuenta un conjunto de estudios que demuestran la relación entre el genotipo y la toxicidad, sería necesario genotipar un total de 19 individuos para prevenir 1 caso de toxicidad severa. Según tres de los estudios que antes plantearon la necesidad de analizar este alelo, nos encontramos con una herramienta molecular que puede predecir aproximadamente el 50% de los casos de neutropenia G4 tras la infusión de una dosis de irinotecán de 300-350 mg/m²; si excluimos los homocigotos UGT1A1*28, la incidencia de la neutropenia G4, se reduciría a un 10,1% (6 de 59 pacientes con genotipo 6/6, 6/7 o 7/7) a 5,7% (3 de 53 pacientes con genotipo 6/6 o 6/7); y este porcentaje se podría reducir al 0% si excluimos todos los pacientes con el alelo UGT1A1*28, pero esto implicaría que casi el 50% de los pacientes no recibirían irinotecán.

1.7 FACTORES CLÍNICOS Y FARMACOGENÉTICOS ASOCIADOS CON LA TOXICIDAD DEL IRINOTECÁN

1.7.1 INTRODUCCIÓN

El perfil tóxico del irinotecán depende del esquema de tratamiento y la dosis administrada, pero en todos los regímenes, la toxicidad limitante de dosis es la neutropenia y la diarrea. La incidencia de la toxicidad hematológica varía entre el 5 y el 33% en función del régimen y la dosis empleados (147). Existen dos tipos de diarrea, la aguda que es de origen colinérgico, y la tardía que ocurre 24 horas después de la administración del fármaco, habitualmente en el quinto día.

Aunque el mecanismo por el cual se produce la diarrea tardía aún no es del todo conocido, las investigaciones realizadas, asocian este efecto secundario con la variabilidad interindividual en la exposición sistémica e intestinal del SN-38. De aquí, que la identificación de factores ambientales y genéticos que afectan al perfil farmacocinético del SN-38 tras la administración del irinotecán, puedan predecir o adaptar de forma apropiada la dosis individualizada de este fármaco.

Se ha demostrado una correlación entre la toxicidad y la exposición sistémica, como por ejemplo, la relación entre el área bajo la curva del irinotecán y la toxicidad (160, 161). Pero son muchos los estudios realizados al respecto, y con resultados contradictorios.

Por otro lado, la resistencia celular a los derivados de la camptotecina puede ser debida a una menor concentración intracelular del fármaco, a alteraciones en la estructura o localización de la topoisomerasa I, a ciertos cambios en la respuesta celular al complejo constituido por la droga junto con el ADN y la enzima o al aumento en la glucuronización de SN-38.

1.7.2 FACTORES CLÍNICOS

1.7.2.1 Edad

La edad media de diagnóstico y de muerte del cáncer colorrectal es 71 y 75 años, respectivamente. La probabilidad de desarrollar esta enfermedad aumenta dramáticamente con la edad: en menores de 40 años, el riesgo es de 1 entre 1678 individuos, mientras que en la población con edad comprendida entre los 60 y 79 años es de 1 entre 25. Entre el 50-60% de los pacientes ancianos con cáncer colorrectal, son diagnosticados en estadio IV. En este grupo de

población, mayores de 75 años, hay que tener en cuenta la alta incidencia de comorbilidad, la menor capacidad de regeneración de la médula ósea y que es frecuente que tengan peor estado general.

Es difícil establecer la mejor opción terapéutica para pacientes ancianos por la falta de homogeneidad de los pocos ensayos clínicos que los incluyen. Es esencial a la hora de elegir el régimen más adecuado, las expectativas de vida del paciente sin tener en cuenta la enfermedad oncológica, su debilidad, comorbilidad y el estado de malnutrición. También es importante definir factores predictivos de toxicidad. Un estudio reciente de los pacientes del ensayo FFCD 2001-02 (162), comparó una primera línea de tratamiento con 5-FU/LV frente al régimen de poliquimioterapia FOLFIRI en pacientes con 75 años o más, y concluyó que la aparición de efectos secundarios por el régimen de FOLFIRI está relacionada con una disminución en la capacidad cognitiva y en la autonomía en las actividades diarias.

La guía de ajuste de dosis establecida por el fabricante para el irinotecán en monoterapia, recomienda iniciar con una dosis reducida (300 mg/m² trisemanal) en pacientes con 70 años o más o PS 2. Esta indicación, la cual no está incluida en la ficha técnica del producto, está basada en 2 estudios fase II (163, 164). Esta misma recomendación está avalada por otro estudio fase III, que compara 2 dosis de irinotecán en segunda línea (156). Aunque los tres estudios recomiendan la dosis de 300 mg/m², ninguno de ellos tiene datos de esta dosis en la población de mayores de 70 años.

Además, los ensayos que han demostrado beneficio en la respuesta clínica y la supervivencia asociadas al FOLFIRI (43) o al FOLFOX (165) comparados con 5-FU en monoterapia no se han validado en pacientes mayores de 70 años. Recientemente, dos estudios prospectivos analizaron la eficacia y la tolerancia de los dobletes de quimioterapia basados en oxaliplatino o irinotecán en pacientes ancianos. El primero de ellos, (FFCD 2001-02) (166), no objetivó diferencias en la supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento, 5,2 meses con 5-FU/LV frente a 7,3 meses en el brazo de la poliquimioterapia ($p = 0,15$) y la supervivencia también fue similar en ambos grupos (14,2 vs. 13,3 meses), destacando un aumento de la toxicidad para el brazo de la combinación. El ensayo británico FOCUS 2 (167), comparó FOLFOX o CAPOX con 5-FU/LV o capecitabina en pacientes ancianos o con mal PS; demostró una tendencia al aumento de la supervivencia libre de progresión para el brazo de la poliquimioterapia ($p = 0,06$). Un metaanálisis publicado recientemente (168), analizó cinco estudios originales, incluyendo un total de 1.225 pacientes, con una edad máxima para el oxaliplatino y el irinotecán de 70 y 75 años, respectivamente; el doblete de quimioterapia comparado con 5-FU/LV no aumentó la supervivencia global (HR = 1,00) la supervivencia libre de progresión y de forma significativa (HR = 0,82) (también analizados individualmente el FOLFOX y el FOLFIRI); la toxicidad presentada según la edad solo se recogió en los ensayos con FOLFIRI, demostrando un aumento con la combinación (diarrea, náuseas, vómitos y leucopenia). Una revisión sistemática, publicada en 2003 en ancianos con cáncer colorrectal (169), concluyó que en pacientes con 80 años o menos existe evidencia suficiente para administrar quimioterapia adyuvante con 5-FU y una primera línea en estadios metastásicos con monoterapia, pero no analizó una segunda línea.

Un estudio retrospectivo de los pacientes incluidos en el ensayo SICOG 9801 (170) (108 pacientes en tratamiento con irinotecán combinado con 5-FU/LV (IRIFAFU)), los analiza agrupándolos en 3 grupos de edad: 1) menores de 54 años; 2) edad entre 55 y 69 años; 3) 70 años o más. Concluyó que no hay diferencias en la incidencia de neutropenia y diarrea G3 [criterios WHO (*World Health Organization*)], y tampoco existen diferencias significativas en la efectividad del tratamiento: tasa de respuestas 38 vs. 34 vs. 35% por orden ascendente de edad

respectivamente, supervivencia libre de progresión 7,4 vs. 8 vs. 5,3 meses ni en la SVG 13,4 vs. 15,3 vs 13,9 meses; pero que los pacientes con 54 años o menos permanecen más tiempo en tratamiento (24 vs. 15 semanas) y reciben más ciclos (media 9 vs. 7).

También las terapias dirigidas se prescriben con menos frecuencia en la población de edad más avanzada [20 vs. 35% para el bevacizumab (BV) y 4 vs. 9% para el cetuximab] (171). Sin embargo, ya se conocen datos del beneficio que producen en combinación con quimioterapia, como en el ensayo AVEX (172) en el que los pacientes mayores de 70 años en tratamiento con la combinación de capecitabina y bevacizumab presentaron un incremento significativo de la supervivencia libre de progresión ($p < 0,0001$).

En ensayos fase II se ha demostrado que la diarrea tardía es más frecuente ($p = 0,059$) y más severa ($p < 0,008$) en pacientes mayores a 65 años (173, 174) y también algo más habitual la neutropenia grado 3-4. Una combinación de estudios de irinotecán semanal demuestra que la frecuencia de diarrea G3 o 4 se duplica en aquellos con más de 65 años ($p = 0,002$). Sin embargo, se ha probado y comprobado la seguridad de una dosis de 350 mg/m² trisemanal o 180 mg/m² semanal en mayores de 70 años, que consigue así un beneficio similar a la población general sin mayor toxicidad. En primera línea se llevó a cabo un estudio fase II (175), que valoró la tolerabilidad y eficacia del régimen FOLFIRI en ancianos con cáncer colorrectal metastásico; con una muestra de 30 pacientes con edad media de 76 años (70-84 años), se observó una tasa de respuestas del 36,6%, una supervivencia libre de progresión de 7 meses y tras 17 meses de seguimiento, una supervivencia global de 14,5 meses; en cuanto a la toxicidad, la incidencia de neutropenia G3-4 fue del 20%, la diarrea G3-4 del 23,3% y la astenia G3 del 10%; con estos datos, concluyeron que el uso de irinotecán dentro del régimen de FOLFIRI en la población anciana es activo y muestra un perfil de toxicidad similar a la población más joven.

Los datos citados se pudieron demostrar en un estudio fase III prospectivo llevado a cabo en el Reino Unido en pacientes en progresión a una línea de tratamiento basada en fluoropirimidas, con el objetivo de comparar la toxicidad y la supervivencia según la edad, el PS, el sexo y la administración previa de radioterapia (RT) pélvica (176). En todos se inició el irinotecán a dosis de 350 mg/m² trisemanal independientemente de la edad y aquellos que tras 24 semanas de tratamiento presentaban enfermedad estable o respuesta radiológica, fueron aleatorizados a suspender el tratamiento o a continuarlo. La media de edad en la población mayor de 70 años, fue 72 años. Aunque la población anciana presentaba una mayor incidencia de neutropenia ($p = 0,0228$), la incidencia de infecciones, fiebre o neutropenia febril no estaba aumentada de forma significativa en este colectivo. De forma global, en la toxicidad derivada del irinotecán (definida como diarrea G3-4, neutropenia, neutropenia febril, fiebre o náuseas y vómitos) no se observaron diferencias significativas por la edad (mayores vs. menores de 70 años, $p = 0,218$), por el PS (PS 0-1 vs. PS 2, $p = 0,793$) ni por el tratamiento previo con radioterapia (sí vs. no, $p = 0,377$). Sí que se observó que los hombres presentaban más toxicidad que las mujeres (44,3 vs. 32,6%, $p = 0,031$), pero al controlar otras covariables, se perdía la significación estadística ($p = 0,06$). Tampoco se observaron diferencias en la respuesta al tratamiento, obteniéndose una tasa de respuestas similar ($p = 0,585$), y una diferencia en la supervivencia no significativa (9,4 vs. 9 meses, $p = 0,74$). Otro estudio fase III, llevado a cabo en EEUU (156) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en progresión a una línea de tratamiento con 5-FU, se aleatorizó a recibir 2 dosis distintas de irinotecán: 125 mg/m² semanal o 350 mg/m² trisemanal (o 300 mg/m² si eran mayores de 70 años, PS 2 y/o RT pélvica previa), y se observó que la edad mayor a 70 años, era un factor predictivo independiente para el desarrollo de neutropenia G3-4 ($p = 0,008$) y para

la diarrea G3-4 ($p = 0,04$), sin embargo con la dosis de 300 mg/m^2 , la incidencia de diarrea era significativamente menor ($p = 0,002$).

También se ha demostrado que la concentración plasmática máxima de irinotecán se correlacionaba con la edad (177) ($p = 0,009$), y con el área bajo la curva del irinotecán ($p = 0,007$). En un estudio que pretendía desarrollar un modelo farmacocinético para el irinotecán y sus metabolitos (178), se observó que el aclaramiento del irinotecán disminuía $2,1 \text{ l/h}$ (7,2%) por cada 10 años mayor de 60 años.

1.7.2.2 [Área de superficie corporal \(ASC\)](#)

El empleo de la superficie corporal como método para la dosificación de fármacos está basado en la teoría de que los individuos más grandes tienen mayor volumen de distribución y mayor capacidad de metabolizar, y se asume por tanto, que precisan una dosis superior que los pacientes más pequeños para alcanzar concentraciones similares del fármaco.

Desde el punto de vista farmacológico, el cálculo de la dosis de los fármacos a partir de la superficie corporal como única variable, tiene el origen en su utilización para establecer una dosis segura durante la fase I de los ensayos clínicos y porque se correlaciona con algunas características del paciente, como el filtrado glomerular, el metabolismo basal y el volumen de sangre corporal.

Tanto el sobrepeso como una situación caquética, conllevan cambios en el volumen de distribución, la concentración plasmática de proteínas y la función de los distintos órganos (aclaramiento renal, hepático...); pero cada vez hay más evidencia de que el cálculo de la dosis según el área de superficie corporal, no es siempre adecuado para estos cambios fisiológicos que alteran la farmacocinética. De forma alternativa, se ha estudiado el empleo del peso ideal (en obesos) o de un área máxima de 2 m^2 , sobre lo cual difieren las últimas guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). Esto es así, porque el cálculo de la dosis por el área de superficie corporal, según peso y talla actual, implica que los pacientes obesos reciban una sobredosificación si el fármaco es insoluble en lípidos y se distribuye mal en el tejido adiposo; por el contrario, si el fármaco es liposoluble, se puede considerar que el volumen de distribución es mayor en los obesos, lo que resulta en una dosis inferior a la debida.

Ligado a una situación de caquexia es frecuente la existencia de hipoalbuminemia lo que interfiere en la concentración plasmática de SN-38 por dos mecanismos, por la competición de la unión a la albumina y por el cambio en el ratio de la forma lactona/carboxilo (179).

Como ocurre con la mayoría de los factores clínicos analizados, la influencia de los mismos sobre la farmacocinética del irinotecán, ha despertado el interés de muchos estudios, pero con resultados contradictorios. En 2002, se publicaron los datos de un análisis que incluía tumores sólidos en general en tratamiento con irinotecán trisemanal, y no se observó que el área de superficie corporal influyera en el metabolismo del fármaco (180), al igual que en una publicación más reciente (181) que describió que el aclaramiento de irinotecán absoluto, no difiere de forma significativa entre individuos obesos o con peso adecuado ($p = 0,17$). Esta falta de relación también se ha observado en otro estudio publicado en 2013 de farmacia hospitalaria (182).

Por otro lado, sí que se ha demostrado que la concentración plasmática máxima del irinotecán se correlaciona con el área de superficie corporal ($p = 0,023$) (177).

En general, en el estudio de los agentes quimioterápicos se ha ignorado la influencia del volumen de la grasa. Se ha descrito que la vida media de algunos fármacos, incluyendo la doxorrubicina, la ciclofosfamida y la ifosfamida está prolongada en los pacientes obesos dependiendo del peso corporal. Los autores asumen que la reducción en el aclaramiento se debe a la menor actividad del citocromo P450 en obesos, sin embargo, no se ha descrito la influencia de la liposolubilidad del fármaco. Así, se ha observado que las toxicidades de regímenes que contienen etopósido, que es liposoluble, se relacionan inversamente con el área de superficie corporal. Por el contrario, la concentración plasmática máxima del irinotecán, que es hidrosoluble, se correlaciona con el área de superficie corporal y el peso corporal, y el volumen de distribución se relaciona inversamente con el área (177), aunque los resultados no son estadísticamente significativos.

Con el propósito de sustituir el área de superficie corporal en el cálculo de la dosis, se han propuesto regímenes de dosis fijas, aunque es muy cuestionable si esto supone una mejoría o no. La aplicación de estrategias que incluyan el genotipo, el fenotipo y la monitorización de fármacos, puede que tenga más valor clínico (183).

1.7.2.3 Sexo

Existen claras diferencias entre hombres y mujeres, teniendo los primeros más masa magra y superior perfusión a los órganos. Por ello, que la dosis recomendada puede producir una mayor concentración o mayor área bajo la curva del fármaco en las mujeres, porque estas tienen menor aclaramiento y/o menor volumen de distribución. Con muchos de los fármacos antineoplásicos, se ha observado que la expresión sesgada de los niveles de enzimas metabólicas y transportadoras en el hígado y los riñones, conlleva diferencias farmacocinéticas. En general, se ha advertido que los fármacos en las mujeres tienen mayor vida media, con el consiguiente aumento, tanto de la efectividad, como de la toxicidad de los mismos. Se ha comprobado que muchas de las diferencias en el metabolismo de los fármacos entre sexos, se ha visto que son la causa de la regulación indirecta que ejercen las hormonas sexuales sobre los niveles de expresión enzimática o su actividad. Esto se debe a que la sensibilidad a los fármacos varía a lo largo del ciclo menstrual. Diversos estudios que incluyen análisis dependientes del sexo (184), encuentran hasta un 40% de diferencias en la farmacocinética de la mayoría de los fármacos en general (figura 16).

La biodisponibilidad oral es menor en las mujeres, debido a la menor absorción intestinal.

El citocromo P450 es uno de los más estudiados, y entre los resultados contradictorios de los diversos estudios, la mayoría concluye que su actividad en las mujeres es mayor, lo que sugiere una diferencia en el primer paso del metabolismo y en la biodisponibilidad (186).

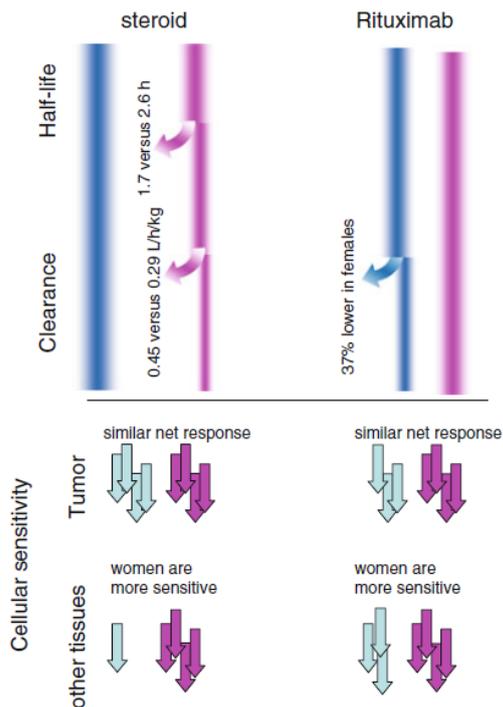


Figura 16: Pueden existir diferencias en la vida media y en el aclaramiento de los fármacos entre sexos, sin embargo la respuesta clínica puede ser independiente de la farmacocinética debido a la distinta sensibilidad de los tejidos y tumores (185).

A la hora de estudiar el volumen de distribución, también hay que tener en cuenta las proteínas de unión a fármacos, aunque no suelen producirse grandes diferencias entre ambos sexos. Las más importantes son la albúmina, la α -1- glicoproteína ácida (AAG) y las α globulinas. Se ha visto que los niveles de α -1- glicoproteína ácida varían en relación con los estrógenos endógenos y exógenos, que inducen la glicosilación de estas proteínas y, en consecuencia, disminuyen los niveles plasmáticos de la misma. En los niveles de albúmina no parece existir diferencias entre ambos sexos (187).

Los efectos secundarios son dependientes de las propiedades de los tejidos, así las mujeres suelen presentar mayor incidencia de mucositis oral, pero menor toxicidad derivada de la mucosa intestinal. Las náuseas y vómitos son un problema frecuente entre las féminas, debido en parte a la menor efectividad de los antieméticos.

En el caso del irinotecán, es importante tener en cuenta que la tasa de glucuronización es superior en hombres, lo que puede llevar a un mayor aclaramiento y a una menor biodisponibilidad del fármaco (188). Se ha observado que la carboxilesterasa 3 (CES3), que activa el irinotecán y la capecitabina, se expresa con más frecuencia en los hombres (189).

Estudios recientes indican que el sexo es un factor independiente predictivo de la farmacocinética del irinotecán. En mujeres la concentración máxima y el área bajo la curva del irinotecán y del SN-38, es menor (177); en este estudio se incluyeron 36 individuos a los que se administró una dosis de irinotecán de 100 mg/m² semanal durante 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso. El área bajo la curva del irinotecán en mujeres fue de 5,12 ± 0,66 µg/ml h frente a 6,86 ± 1,68 µg/ml h en hombres ($p = 0,008$) y la concentración plasmática máxima del irinotecán 1,08 ± 0,22 vs. 1,42 ± 0,31 µg/ml ($p = 0,007$). Sin embargo, en el año 2013 se publicó un estudio (182) que evaluaba la influencia de los polimorfismos genéticos sobre la farmacocinética del irinotecán y no encontraron que el sexo influyera de forma significativa en ninguno de los parámetros.

En un estudio fase II en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (190), las mujeres presentaron 4 veces menos riesgo de padecer diarrea G3-4 que los hombres ($p = 0,01$). Otros estudios no han encontrado diferencias significativas en la incidencia ni en el grado de la neutropenia, como se refleja en un trabajo publicado en 2004 (176), en el que inicialmente parecía que los hombres presentaban más toxicidad, 44,3 vs. 32,6% ($p = 0,031$), pero esta diferencia dejó de ser significativa tras ser controlado por otras covariables ($p = 0,06$). Tampoco en el análisis retrospectivo realizado en pacientes que habían participado en el estudio Nordic se observó que el sexo influyera en la toxicidad (117). *The European /Dutch product label* afirma que las mujeres son más propensas a desarrollar diarrea tardía (191).

1.7.2.4 Performance Status (PS)

Se ha observado que en pacientes con PS mayor o igual a 1, el régimen trisemanal se asocia a mayor riesgo de diarrea G3-4 durante el primer ciclo ($p = 0,0004$) (192) y el régimen bisemanal a una mayor disminución en la serie blanca (193). El régimen bisemanal (194) a dosis de 200 mg/m² se relaciona con mayor riesgo de neutropenia G4 en PS ≥ 1 . Sin embargo, en el estudio ya comentado publicado en 2004, no se observaron diferencias en la incidencia de toxicidad entre aquellos pacientes con PS 0-1 frente a los que presentaban PS 2, 39,3% y 41,5%, respectivamente ($p = 0,793$). Tampoco se apreciaron diferencias en el análisis de 140 pacientes participes en el estudio Nordic (117).

También el PS se ha definido como un factor pronóstico para la supervivencia libre de progresión ($p = 0,026$) (179) y para la supervivencia global (156). En un estudio multicéntrico fase II (174), que valoraba la administración semanal de irinotecán a dosis de 100 vs. 125 mg/m², se observó que los pacientes con mejor estado general (PS 0), tenían mayor supervivencia que aquellos que tenían algún síntoma (PS 1-2), 13 vs. 7,7 meses ($p = 0,0002$). Un estudio publicado en 2002 (178) que pretendía validar un modelo farmacocinético para el irinotecán y sus metabolitos, observó que el PS era un importante predictor del aclaramiento, ya que el modelo final mostraba una disminución del aclaramiento de 10,5 l/h (33%) en los pacientes con PS 2, comparado con los que tenían PS 0-1.

1.7.2.5 Tratamientos previos

Es habitual aceptar que la radioterapia (RT) pélvica está asociada a una mayor incidencia de diarrea tardía derivada del irinotecán (192). Así se ha demostrado en algunos estudios, pero en el límite de la significación estadística ($p = 0,046$) para la diarrea G3-4 en los que habían recibido radioterapia pélvica previa (192); otros estudios, sin embargo, han mostrado datos opuestos (176, 177, 195). Algunos han relacionado la radioterapia con el riesgo de neutropenia G3-4 ($p = 0,04$), así como con el riesgo de leucopenia G4 ($p = 0,04$) (177). No se ha observado una influencia de los parámetros farmacocinéticos (195). Un estudio fase I determinó una dosis de 320 mg/m² cada 3 semanas para los pacientes que no hayan recibido radioterapia pélvica previa y de 290 mg/m² para los que sí la hayan recibido (196).

El tiempo transcurrido desde la quimioterapia previa a la progresión influye de forma significativa en el riesgo de desarrollar diarrea tardía, $p = 0,02$ (192).

1.7.2.6 Extensión de la enfermedad

En un estudio de 455 pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con irinotecán en monoterapia tras progresión a 5-FU, se observó que el tiempo desde el diagnóstico de la neoplasia y el número de órganos afectados eran un factor predictivo para el control del crecimiento tumoral, así como las cifras de hemoglobina (Hb) basal, y la neutropenia y la diarrea G3-4 presentadas durante el primer ciclo ($p < 0,05$). Del mismo modo, los factores predictivos para la supervivencia libre de progresión eran la afectación ganglionar y hepática, así como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial, la edad y el valor del antígeno carcinoembrionario (CEA) ($p < 0,02$). También el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica ($p = 0,034$) y el número de órganos afectados ($p = 0,034$), resultaron ser factores predictivos de toxicidad (192).

1.7.2.7 Alteración del hemograma (HRF) basal

La anemia basal es un factor predictivo independiente para el desarrollo de neutropenia G3-4 ($p < 0,001$) (192) y la alteración del recuento leucocitario para la diarrea G3-4 ($p = 0,014$). En un análisis exploratorio del estudio fase III Nordic IV, se observó que la toxicidad es mayor en aquellos individuos con menor hemoglobina (Hb) basal ($p = 0,015$) (117).

Por otro lado, un estudio farmacogenético y farmacocinético del 2008 (197) demostró una correlación significativa entre el área bajo la curva del SN-38 y los leucocitos y granulocitos basales ($p = 0,004$), lo que podría sugerir que una parte significativa del SN-38 plasmático se origina en las células sanguíneas nucleadas. El papel de los leucocitos en la activación del irinotecán, se ha mencionado en un estudio de Cecchin y colaboradores (198), que observaba una asociación entre el ARNm de la carboxilesterasa tipo 2 en la sangre periférica y el nivel de irinotecán activado en el plasma.

También se ha estudiado su influencia en la efectividad. Se ha identificado la hemoglobina igual o mayor a 12 g dl^{-1} , como un factor predictivo de mayor probabilidad de respuesta o estabilización de la enfermedad (192). En otro estudio fase III (156), la hemoglobina menor a 11 g dl^{-1} , se relacionó negativamente con la supervivencia.

1.7.2.8 Alteración en la función renal

Incluso a los pacientes con insuficiencia renal (IR) se administra quimioterapia, por lo general se trata de casos en los que el pronóstico depende más de la neoplasia que por la propia insuficiencia renal. En estos casos se suele administrar fármacos cuyo metabolismo es principalmente hepático y/o se eliminan por la bilis, aunque tampoco están libres de una afectación de la función renal. Por eso se administra irinotecán. La excreción urinaria de SN-38 es menor del 1%, y más de la mitad de dosis administrada de irinotecán, se elimina en orina en forma de irinotecán y su metabolito APC.

En un estudio prospectivo publicado en 2011 (199) se observó que la concentración plasmática de SN-38 (no la de irinotecán ni la del SN-38G), era significativamente mayor ($p = 0,025$) en individuos con insuficiencia renal grave [aclaramiento de creatinina (CLCr.) $< 20 \text{ ml/min}$] en diálisis, y que mostraban también que tenían una neutropenia más prolongada, aunque su causa no se ha llegado a esclarecer. La media del área bajo la curva del SN-38 calculada desde 0 a 24 horas en individuos con insuficiencia renal grave resultó 1,6 veces mayor que en los pacientes sin insuficiencia renal ($1,3 \pm 0,7$ vs. $0,83 \pm 0,55 \mu\text{Mh}$). Algunos estudios demuestran la influencia

de la IR: uno publicado en 2008, (200), con una muestra de 187 pacientes, encontró un aumento en la concentración plasmática del SN-38 en los individuos con CLCr. <20ml/min, por lo que sugirió que la administración de irinotecán no era segura en este grupo de pacientes; se observó una relación con la incidencia de neutropenia G3-4, particularmente en los no fumadores ($p < 0,01$); no se encontró correlación entre la función renal y el aclaramiento de SN-38 ($p = 0,12$), ni el de SN-38G ($p = 0,06$); los pacientes con menor aclaramiento (CLCr. 35-66 ml/min) mostraron también un aclaramiento de irinotecán un 13% menor (28,5 vs. 32,91 l/h) ($p = 0,02$) que aquellos con CLCr. > 98ml/min, sin diferencias en el aclaramiento del SN-38 y del SN-38G ($p = 0,18$). Un estudio publicado en 2001 (177), encontró una correlación entre el aclaramiento renal y el área bajo la curva del irinotecán. Otro estudio (192) relacionó el aumento de creatinina con un mayor riesgo de diarrea G3-4 ($p = 0,001$). Pero otros muchos trabajos publicados no han encontrado ninguna relación entre la alteración de la función renal y el riesgo de toxicidad y los parámetros farmacocinéticos (195).

La creatinina plasmática se correlaciona significativamente con el área bajo la curva del SN-38G ($p < 0,03$) (197). Esto podría indicar que la función renal desempeña un papel importante en la disposición de SN-38G y que la eliminación de este metabolito es determinante para su concentración plasmática así como la formación del SN-38.

1.7.2.9 [Alteración de función hepática](#)

Algunos estudios que demuestran que la conjugación del SN-38 se ve comprometida si existe una alteración de la función hepática (201). La conjugación del SN-38 se encuentra disminuida en individuos con la función hepática alterada, ya que este metabolito se ha asociado con la incidencia y severidad de la toxicidad del irinotecán, lo que implica un mayor riesgo de toxicidad en pacientes con compromiso hepático. Por ello, antes del inicio del tratamiento, hay que tener en cuenta la función hepática y sobre todo la existencia o no de colestasis, además de las cifras de bilirrubina como factor más destacado. La importancia de la función hepática en el metabolismo del irinotecán, llevó en 2006 a la realización de un estudio (202) que pretendía relacionar los datos farmacológicos con imágenes de medicina nuclear, y concluyeron que podrían ser útiles en la predicción de la farmacocinética del irinotecán ya que estas imágenes se relacionaban con el área bajo la curva del SN-38.

1.7.2.9.1 [Bilirrubina basal](#)

Si los niveles de bilirrubina basales pueden ser predictivos de la toxicidad del irinotecán o no es un tema muy controvertido que ha promovido la realización de múltiples estudios, con resultados contradictorios y continúa sin resolver. La presencia de valores de bilirrubina 1,5 veces mayores que el límite normal superior (LNS) constituye un criterio de exclusión en la mayoría de ensayos, y un sesgo muy importante. Además, se traduce en una carencia de datos para la población que presenta una alteración mayor y podría ser candidata a tratamiento con irinotecán. El origen de esta situación radica en que tanto el SN-38, como la bilirrubina, son glucuronizados por la misma enzima, la UGT1A1 y se ha observado una correlación significativa entre la tasa de glucuronización de SN-38 y la de la bilirrubina en los microsomas de hígado humano (203).

El aumento de la bilirrubina basal, no solo indica una menor función hepática, sino que influye por sí misma en la farmacocinética del irinotecán y del SN-38. Ambos se unen a proteínas plasmáticas (por ejemplo, la albumina), y pueden ser desplazados por la bilirrubina. Por esta competición, la fracción no unida del irinotecán y del SN-38 aumentan, lo que provoca un

aumento en la exposición sistémica al fármaco y por consiguiente, un mayor riesgo de toxicidad, sobre todo por el SN-38, además de un posible aumento del efecto antitumoral. Se ha observado una relación inversa entre la tasa de glucuronización de SN-38 y la severidad de la diarrea, lo que indica que la glucuronización del SN-38 podría proteger de la toxicidad gastrointestinal inducida por el irinotecán.

Hay estudios que demuestran (179, 195) una mayor incidencia de los efectos secundarios si existe hiperbilirrubinemia basal, por lo que recomiendan la reducción de dosis. Como resultado de mayores niveles séricos de SN-38, se excreta más cantidad de este compuesto no conjugado en la bilis. Además, como el SN-38 y la bilirrubina se conjugan por el mismo enzima (UGT), niveles altos de bilirrubina no conjugada pueden ser predictivos de la toxicidad del irinotecán (204). Como ya se ha comentado, las toxicidades limitantes de dosis son la diarrea y la neutropenia, por lo que la mayoría de los estudios se centran en ellas.

Los niveles totales de bilirrubina basal (conjugada y no conjugada) se relacionan con el nadir de los neutrófilos ($p < 0,0001$) con el régimen semanal ($p = 0,03$), pero no con el trisemanal ($p = 0,08$) (98) en individuos con hiperbilirrubinemia leve (1-2,0 mg/dl). Analizando la población completa, solo la neutropenia se correlaciona con los niveles basales de bilirrubina: 29% en los que tienen cifras de bilirrubina 0-0,4 mg/dl, 31% en aquellos con 0,5-0,9 mg/dl y 46% en los que presenta una bilirrubina de 1,5 mg/dl ($p = 0,02$). Esta relación entre el aumento de bilirrubina basal y el riesgo de neutropenia G3-4 también se ha demostrado en estudios fase II (192, 205), aunque en estos no se explica una relación ni con la diarrea ni con la eficacia. La relación con la hiperbilirrubinemia también se ha observado en un estudio fase III llevado a cabo en EEUU (156), en el que se observó que un valor de bilirrubina mayor o igual a 1,0 gr/dl era un factor predictivo independiente para el desarrollo de neutropenia G3-4 ($p = 0,01$).

La toxicidad gastrointestinal se ha asociado a un mayor índice biliar en un estudio de 40 individuos (201). No se ha observado una asociación entre la bilirrubina y la diarrea tardía (98) en un estudio publicado en el *Journal of Clinical Oncology*; en este análisis secundario de 287 participantes en un estudio fase III, los pacientes fueron divididos en tres categorías según los niveles de bilirrubina basal, y se observó que no había diferencias en la supervivencia a 1 año, ni en la supervivencia media ni en la del tiempo a la progresión según los niveles de bilirrubina. En el análisis estratificado, la edad (igual o superior a 70 años), resultó el único factor predictivo de un incremento de la mortalidad en los pacientes con hiperbilirrubinemia ($p = 0,03$). Tampoco en un estudio fase I, se observó un aumento de la diarrea en esta población (195), lo que se justificó con la hipótesis de que la excreción biliar de SN-38 era la responsable de la diarrea.

En este contexto existen distintos análisis que estipulan la dosis según la bilirrubina basal. Destaca uno publicado en 2002 (179), en el que dividieron a 37 pacientes, (21 con tumores del tracto gastrointestinal), en cuatro grupos: I) bilirrubina normal; II) 1,0-1,5 veces el LNS, que reciben una dosis trisemanal de 350 mg/m²; III) 1,51-3,0 veces el LNS a dosis de 175 mg/m² trisemanal, con posibilidad de escalar la dosis a 240 o 350 mg/m² según la toxicidad presentada y IV) mayor de 3,1 veces el LNS a dosis de 100 mg/m². La finalidad del estudio era identificar una dosis que se pudiera recomendar y describir el perfil farmacocinético del irinotecán en pacientes con distinto grado de insuficiencia hepática. Solo un paciente del grupo I y dos del grupo II experimentaron toxicidades limitantes de dosis, lo que demostró que este régimen era factible en este grupo de pacientes. En el grupo III el 50% de los pacientes presentó toxicidad (diarrea G4 y/o neutropenia G4), al escalar la dosis a 240 mg/m², por lo que no se recomendó esta administración. En el grupo IV no se observaron toxicidades limitantes de dosis pero se puede considerar sesgado porque este último grupo solo se analizó en el primer ciclo, ya que la

progresión a nivel hepático fue más rápida, con el consiguiente deterioro de la función hepática y el empeoramiento del PS. En este estudio se concluyó que una dosis de 350 mg/m² era apropiada para individuos con bilirrubina menor o igual a 1,5 veces el LNS y en el grupo III de 200 mg/m² trisemanal. No se observó una relación entre la bilirrubina y la tasa de diarrea.

En cuanto a la farmacocinética (179), el aclaramiento del irinotecán disminuye según aumentan los niveles de bilirrubina (existe un descenso exponencial); por encima de 40 µmol/L de bilirrubina, el aclaramiento de irinotecán disminuye a su mínimo de 5 l/h m². Otros parámetros hepáticos que se correlacionan con este aclaramiento son los niveles de fosfatasa alcalina (FA) y de la gamma-glutamil transferasa (GGT), pero no es así los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) ni la albúmina. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina conjugada (1,0-5,5 mg/dl) muestran un menor aclaramiento de irinotecán y de SN-38 ($p < 0,05$), con el área bajo la curva de SN-38 normal si reciben una dosis de irinotecán 35-50% menor a la usual (195). En estos pacientes, estimaron una disminución del 35% del aclaramiento de irinotecán comparado con una cohorte compuesta por individuos con insuficiencia renal y con otra formada por individuos que habían recibido radioterapia pélvica previa.

En cuanto a la eficacia, no se ha apreciado en general una relación significativa, tal y como se ha expuesto en el estudio publicado en el *Journal of Clinical Oncology* (98) en 2004.

De todos los estudios comentados previamente, no se pueden extraer conclusiones, ya que difieren en la metodología, el esquema terapéutico utilizado, la muestra estudiada, etc. Otros trabajos (98) no encuentran una relación significativa entre la bilirrubina basal con la edad, el sexo, el PS, la localización del primario, los marcadores tumorales o la hemoglobina.

Los pacientes con variantes homocigotos para el UGT1A1 muestran niveles de bilirrubina 2,5 veces mayores que los heterocigotos.

Es frecuente encontrar pacientes que precisen de la colocación de un drenaje biliar externo por una obstrucción biliar secundaria a una compresión por metástasis hepáticas. En un caso publicado (206), en un individuo portador del mismo, se observó que el aclaramiento de irinotecán era más lento y también se comprobó una alta exposición al APC mientras que la exposición a los otros metabolitos se encontraba dentro del rango normal.

1.7.2.10 [Esquema de administración](#)

La toxicidad limitante de dosis depende del régimen administrado. Se produce menor síndrome colinérgico y toxicidad hematológica con el régimen semanal, pero con más diarrea, comparado con el régimen trisemanal (156, 207, 208). Así, se ha comprobado que el síndrome colinérgico es más frecuente en el régimen trisemanal, 61 vs. 31%, $p < 0,0001$ (156).

En dos estudios fase III, el irinotecán en combinación con 5-FU/LV administrado en bolo durante 4-5 días produjo una tasa de neutropenia del 29%, y de muerte debida al tratamiento del 5%, lo que supuso el cierre temprano de ambos estudios (209, 210). Otro estudio fase II (174), valoró la toxicidad y la eficacia del irinotecán en régimen semanal a 100 vs. 125 mg/m², observando que no había diferencias significativas en la toxicidad G3-4 salvo para la emesis, que era superior cuanto mayor era la dosis, 21,9 vs. 2,0% ($p < 0,001$), sin embargo, fueron más los pacientes que precisaron modificar la administración de algún ciclo con esta dosis debido a la diarrea tardía, pero no así por la toxicidad hematológica.

En un estudio fase III (156), se analizaron de forma prospectiva dos esquemas de irinotecán en pacientes en progresión a 5-FU: se distribuyeron de forma aleatoria en dos grupos para recibir una dosis de 125 mg/m²/semana o de 350 mg/m² cada 3 semanas si eran mayores de 70 años, presentaban un PS 2 o habían recibido radioterapia previa. No hubo diferencias en la supervivencia a 1 años (46 vs. 41%, $p = 0,42$) ni en la supervivencia global (9,9 vs. 9,9 meses, $p = 0,43$) ni en la supervivencia libre de progresión ($p = 0,54$), pero si en cuanto a la toxicidad, ya que se observó más diarrea G3-4 en el régimen semanal, 36 vs. 19% ($p = 0,002$), pero sin diferencias en la neutropenia, 29 vs. 34% ($p = 0,31$). En un estudio fase II más antiguo, no se vieron diferencias en la toxicidad G3-4 entre el régimen de 125 y 100 mg/m²/semana en segunda línea, tan solo destacó la emesis G3-4, que fue del 21,9 vs. 2% respectivamente ($p < 0,001$).

1.7.2.11 Consumo de tóxicos

Es bien conocido que los diversos constituyentes del tabaco interactúan con enzimas que participan en el metabolismo de distintos fármacos (figura 17). Por ejemplo los hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs) inducen tanto la enzima CYP1A1 como la CYP1A2, ambas isoformas de la familia del citocromo P450, que está implicado en el metabolismo de prácticamente todos los fármacos antineoplásicos, por lo que estos hidrocarburos intervienen con el perfil farmacocinético de los fármacos metabolizados por este citocromo. Un ejemplo es el erlotinib, cuyo aclaramiento en los fumadores es un 24% más rápido.

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos inducen algunas isoformas de la superfamilia del enzima UGT, incluyendo enzimas importantes implicadas en la conjugación del ácido glucurónico. Otros compuestos como la nicotina, el monóxido de carbono y el cadmio pueden estar implicados en la modulación de la expresión y la función de enzimas y transportadores implicados en la eliminación de fármacos.

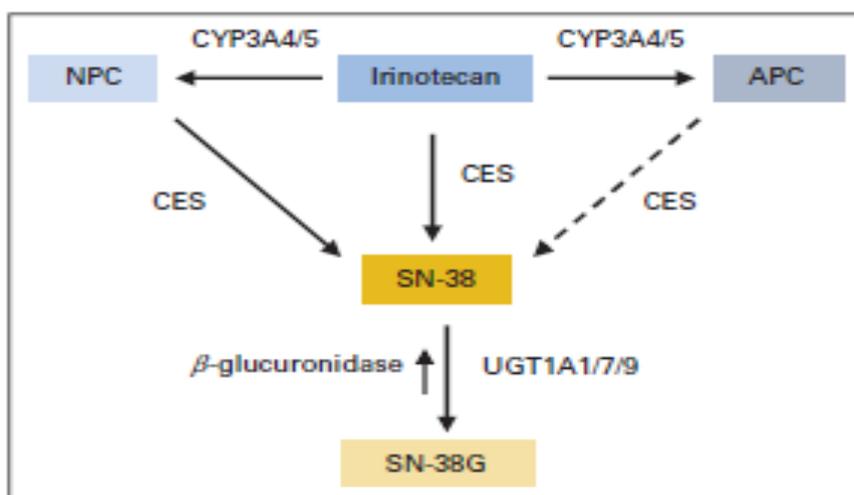


Figura 17: Metabolismo del irinotecán (211).

En un estudio con una muestra de 190 individuos con tumores con sensibilidad conocida al irinotecán, los fumadores mostraron un mayor aclaramiento de este fármaco ($p = 0,001$), menor área bajo la curva del SN-38 ($p < 0,001$) y mayor conversión de SN-38 a SN-38G ($p = 0,006$); también presentaron menor toxicidad hematológica (leucopenia G3-4 $p = 0,006$ y neutropenia $p < 0,001$) y una tendencia no significativa a sufrir menos diarrea G3-4 (211). Pero aún no está claro si el hábito tabáquico influye en el efecto antitumoral.

Aparte de los cambios enzimáticos, el fumar también induce los transportadores *ATP-binding cassette* (ABC); esta inducción puede conllevar a una mayor eliminación de irinotecán y sus metabolitos, y una disminución de la exposición sistémica.

Además hay datos que indican que el fumar puede inducir específicamente la enzima UGT1A (212), por lo que la mayor tasa de glucuronización observada en fumadores se puede explicar mediante la inducción de UGT1A1.

1.7.2.12 [Medicación concomitante y suplementos dietéticos](#)

Teóricamente, el uso de medicación concomitante y de suplementos pueden influir en la farmacocinética del irinotecán o sus metabolitos por uno de los siguientes mecanismos:

- Competición por la unión a proteínas plasmáticas.
- Competición por enzimas extrahepáticas o transportadores.
- Inducción o inhibición de enzimas o transportadores.
- Interrupción del ciclo entero hepático.

Estudios en ratas han demostrado la influencia de distintos fármacos, como el ácido valproico, el fenobarbital y la ciclosporina (213, 214). Varios ejemplos:

- Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital: son inductores de la enzima CYP3A4, lo que produce una menor exposición al irinotecán y SN38.
- Ketokonazol (108) y Sorafenib (215): producen mayor exposición de irinotecán. Se ha estudiado la administración de ketokonazol en combinación con irinotecán, y se ha observado una disminución en la formación de APC (disminuye un 87%, $p = 0,002$) y un aumento del área bajo la curva del SN-38, en un 109% ($p = 0,004$), sin observarse cambios en el aclaramiento del irinotecán ($p = 0,90$), ni en la formación de SN-38G ($p = 0,93$), esto se debe a la inhibición de la enzima CYP3A4 por el ketokonazol.
- Neomicina y otros antibióticos: disminuyen la flora intestinal que influye en la conversión del SN-38G a SN-38, e interviene en el ciclo entero-hepático.

1.7.3 [FACTORES FARMACOGENÉTICOS](#)

Existen claras evidencias de que las variaciones genéticas desempeñan un papel esencial en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos. Las diferencias genéticas cobran gran importancia cuando el fármaco se metaboliza por una vía determinada, sin otras alternativas, como ocurre con el SN-38, que depende de las enzimas UGT. Otros puntos importantes son las carboxilesterasas y el citocromo P450. (ver secciones correspondientes).

1.8 [CÓMO DISMINUIR LA TOXICIDAD INTESTINAL](#)

La toxicidad intestinal constituye una de las toxicidades limitantes de dosis (TLD), ya que la incidencia de diarrea G3-4, puede llegar a ser del 40%, lo que conlleva a la interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis. Son muchos los estudios centrados en buscar estrategias para disminuir esta toxicidad (216). Cuando el SN-38G se excreta en la bilis y alcanza el intestino, una parte se elimina en las heces y otra se reabsorbe a la sangre. Se ha observado

que cuando el SN-38G es excretado a la luz intestinal se puede volver a transformar en SN-38 por la acción de las β -glucuronidasas, presentes en las células intestinales. Las concentraciones plasmáticas del irinotecán y sus metabolitos decrecen en el siguiente orden: irinotecán, SN-38G, APC, SN-38 y NPC.

La diarrea precoz (en las primeras 24 horas) forma parte del síndrome colinérgico (que incluye dolor abdominal, diaforesis, salivación, alteraciones visuales, flushing facial, náuseas, vómitos, miosis y rinorrea), mediado por el aumento de la actividad de las anticolinesterasas, por lo que su tratamiento es la atropina (0,25- 1 mg); para tratar esta diarrea precoz también se emplea la medicación previa con difenhidramina, ondansetron y escopolamina (217).

La diarrea tardía, que ocurre tras las 24 horas es inconsistente, impredecible, no acumulativa, dependiente de la dosis y del esquema y muestra una gran variabilidad interindividual y en un mismo paciente. Se debe al transporte iónico anormal en la mucosa intestinal dañada, lo que se traduce en un aumento de la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal. El irinotecán en monoterapia semanal se asocia a un 31% de diarrea G3-4.

1.8.1 ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR LA DIARREA TARDÍA

Se han probado distintas formas de disminuir la frecuencia e intensidad de la diarrea tardía, como son:

-Cambio de dosis, de esquema de tratamiento: distintos estudios han intentado modificar el régimen para disminuir la toxicidad, con resultados contradictorios. Se ha tratado de disminuir la concentración plasmática máxima del irinotecán mediante la administración de menores dosis consecutivas, con mayor tiempo de infusión, pero esto podría ser poco práctico, ya que también se disminuiría la actividad antitumoral. Sin embargo, algunos trabajos apuntan que, incluso a bajas dosis continuas, sigue habiendo diarrea G3 (218).

-Modificación estructural o química, nuevas moléculas: todas las estrategias de desarrollo de análogos del SN-38 o nuevas fórmulas llevan en investigación más de una década y aún no se conoce su eficacia comparada con el irinotecán.

-Análisis genético: previamente comentado el genotipo UGT1*28. Pese a todos los resultados, la *Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group (EWG)* no recomienda realizar el genotipo de la UGT1A1 (219).

-Alcalinización intestinal: el irinotecán, el SN-38 y el SN-38G son los 3 anillos de α -hidroxy δ -lactona, que se someten a hidrólisis reversible, dependiente del pH. A pH fisiológico o mayor, se favorece la forma menos tóxica y potente carboxilada, y a pH ácido la forma lactona. La alcalinización disminuye la reabsorción eficaz de las células intestinales del SN-38 y del irinotecán (disminuye un 65% a pH de 6,8). En un estudio realizado en hámsteres, el aumento del pH con ácido carbónico disminuía la concentración de la forma lactona en la luz intestinal así como el daño celular y la diarrea (220). Por eso se han llevado a cabo estudios con alcalinizantes como el bicarbonato sódico, que aunque sí que se ha visto que disminuye la diarrea, pero los resultados sobre su influencia en la eficacia son contradictorios (221).

-Tratamientos antidiarreicos: disminuyen la movilidad intestinal y el transporte de agua y electrolitos por el intestino (222).

- Loperamida: tratamiento de primera elección.

- Octeotride: de segunda línea.
- Acetorphan (Tiorfan®): no parece que su administración profiláctica disminuya la incidencia de diarrea tardía.
- Budesonida: parece existir un beneficio frente a placebo, pero no es significativo.

-Inhibidores de transportadores: hay estudios preclínicos que pretenden inhibir el transportador ABCB1 mediante ciclosporina o fenobarbital o el ABCC2 con probenecid, etc.

-Inhibidores de las bacterias β -glucuronidasas: Algunos autores defienden la hipótesis de que el metabolito SN-38 induce un daño estructural y funcional en el intestino. Varios estudios en animales han descubierto el papel de las bacterias β -glucuronidasas en esta toxicidad. Algunos consideran que esta microflora es la responsable del daño de la mucosa por su capacidad de transformar el SN-38G a SN-38 en la luz intestinal. El SN-38 ejerce su acción tóxica directamente en el ADN de las células intestinales, de la misma forma que lo hace en las células tumorales.

Un estudio en ratas ha demostrado la relación entre la concentración SN-38 en heces del y el daño anatómico de la mucosa intestinal, que es mayor en los segmentos intestinales donde la actividad de las bacterias β -glucuronidasas está más representada (colon y ciego) y ha señalado que 1 mg de penicilina y 2 mg de estreptomina son capaces de disminuir la diarrea y la pérdida de peso en esos animales.

En humanos se ha estudiado con la neomicina (223), que disminuye la actividad β -glucuronidasa y se ha encontrado que mejora el control de la diarrea en siete individuos. Muchos investigadores, con la finalidad de disminuir la diarrea tardía, han analizado distintos inhibidores de la microflora intestinal. En un estudio de Alimoti y colaboradores (224) se utilizó una combinación oral de dos antibióticos, neomicina y bacitracina que son capaces de inhibir la microflora, con resultados interesantes tanto en la prevención de la diarrea como en la tolerabilidad. A veinticuatro pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico, que habían desarrollado diarrea G2 o mayor tras el primer ciclo de la combinación de irinotecán con 5-FU/LV, se administró a combinación (neomicina 25.000 UI + bacitracina 25000 UI) tras el segundo ciclo como dosis única de 1000 mg/ 3 veces al día desde el día 2 del tratamiento al día 5 y desde el día 16 al 19 de cada ciclo. La diarrea desapareció en todos los casos desde el segundo al quinto ciclo; solo tres pacientes presentaron diarrea durante el quinto ciclo (dos de ellos G1 y otro G2) y solo siete en el último ciclo (cuatro G1, dos G2 y uno G3), por lo que concluyeron que esta asociación disminuía la incidencia y severidad de la diarrea y confirmaron la importancia de la microflora. Un estudio chino empleó la hierba china *Hange-Shashita* (TJ14), un inhibidor natural de la actividad β -glucuronidasa y también puede prevenir la diarrea por el irinotecán (225).

-Inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2): Se ha observado que la administración de irinotecán se asocia con un aumento en la síntesis de prostaglandinas (PG) en el colon. El aumento de la prostaglandina E2 y del tromboxano A2 (TXA2) desempeñan un papel importante en el balance de agua y electrolitos en el colon, por lo que se ha cuestionado si la diarrea puede ser consecuencia de la inducción de COX-2 secundaria al daño de la mucosa colónica por el irinotecán, por lo que la adición de celecoxib podría disminuirlo (226). También se han estudiado otros fármacos como la talidomida, el ácido valproico y la ceftriaxona, pero no se han obtenido conclusiones válidas.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

El presente trabajo tiene como objetivo principal dosificar de manera individualizada el irinotecán en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico:

- Desarrollar un modelo capaz de predecir el índice terapéutico óptimo para cada individuo en base a las características propias del fármaco (farmacocinética y farmacodinamia), las características fisiológicas y demográficas del paciente, así como su patrón concreto.
- Predecir los pacientes que obtendrán mayor beneficio del tratamiento con irinotecán y los que presentan más posibilidades de desarrollar toxicidad secundaria al mismo.

OBJETIVOS CONCRETOS:

1. Estudiar la relación entre las características fisiopatológicas y demográficas de los pacientes con la eficacia y la toxicidad del tratamiento.
 - a. Encontrar covariables que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar toxicidad así como aquellos en los que se espera una mayor eficacia.
2. Predecir la exposición al fármaco a través de un modelo poblacional farmacocinético:
 - a. Describir el comportamiento cinético del irinotecán y sus metabolitos.
 - b. Obtener una serie de parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva, aclaramiento, volumen de distribución e índice biliar.
 - c. Establecer la variabilidad tanto interindividual como las variaciones biológicas en un individuo.
3. Estudiar la relación entre los parámetros cinéticos del irinotecán y las distintas variables bioquímicas, fisiopatológicas y genéticas.
4. Analizar los polimorfismos del gen UGT1A1, especialmente los homocigotos para el alelo UGT1A*28, como posible causa de la variabilidad, tanto en la toxicidad como en la eficacia del tratamiento.
5. Encontrar covariables que permitan explicar y disminuir la variabilidad cinética.

3 HIPÓTESIS

El irinotecán constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer colorrectal EIV, por lo que la mayoría de los pacientes lo precisan en algún momento de su enfermedad. Como otros agentes antineoplásicos, existe un estrecho margen terapéutico, y las toxicidades limitantes de dosis como la diarrea y la neutropenia en ocasiones pueden conllevar la suspensión del fármaco por su severidad. Por otro lado, la dosis a la que se administra en la práctica clínica, es la que ha demostrado eficacia en los ensayos fase III, donde solo se incluyen pacientes muy seleccionados y poco representativos de la población.

En la práctica diaria, el abanico de pacientes que se trata con irinotecán dentro del régimen de FOLFIRI es muy amplio, de modo que existen diferencias demográficas importantes entre ellos, así como diferencias clínico-patológicas y diferencias relacionadas con la propia neoplasia por lo que, en ocasiones, se aplica una disminución de dosis o se aumenta la medicación previa o antiemesis, con la intención de minimizar la toxicidad sin disminuir el efecto terapéutico.

El análisis de las características fisiológicas, demográficas y genéticas de cada paciente y su relación con la toxicidad, la efectividad y la farmacocinética del irinotecán, permitirá la dosificación del fármaco de manera individualizada.

La valoración conjunta del estudio genético con la toxicidad y los datos fisiopatológicos de cada paciente, que hasta la fecha no se ha realizado de manera sistemática, permitirá la identificación de los pacientes que se podrían beneficiar del estudio genético, lo que constituirá otra forma de tratamiento individualizado, con objeto de conseguir el máximo beneficio con la mínima toxicidad posible.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Nuestra muestra está constituida por 58 pacientes, formada por 44 hombres (75,86%) y 14 mujeres (24,13%). El 98,28% son caucásicos de origen europeo, y solo un paciente es de origen árabe.

La edad media en el momento del análisis es de 64,16 años, el menor de los pacientes tiene 40 años (ID 24), y el mayor 83 años (ID 54). Veinte pacientes (34,48%) tienen 70 años o más.

La distribución según el PS es la siguiente: 15 pacientes presentan PS 0, y 39 con PS 1, lo que supone que el 93,1% de nuestra población presenta PS 0-1 en el momento de la inclusión. Solo 3 individuos (5,17%) presentan PS 2 (ID 13, 50 y 56) y uno PS 3 (1,72%) (ID 24).

En cuanto a los hábitos tóxicos, el 12,06% son fumadores y el 43,10% consumidores de alcohol (OH). Solo tres pacientes (ID 41, 43 y 44) son fumadores y consumen también alcohol. Todos niegan el consumo de hierbas medicinales. El 70,68% presenta alguna comorbilidad: el 39,66% tiene hipertensión arterial (HTA), el 15,52% hipercolesterolemia, el 13,79% diabetes mellitus (DM), el 13,79% alguna afectación cardiaca (no cardiopatía isquémica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma el 8,62%, hiperuricemia el 6.9%, infarto agudo de miocardio (IAM) previo el 5,17%, y otras comorbilidades el 31,03%. El 77% de los pacientes toman alguna medicación concomitante por otras patologías diferentes a la neoplasia.

En cuanto al tumor primario, predomina el que tiene su origen en el colon (67,24%), frente a 19 pacientes en los que es de origen rectal (32,75%); todos, salvo 9 de ellos (15,51%) tienen resecado el tumor primario en el momento del análisis. El 44,82% presentan alguna mutación en el gen K/N RAS.

Treinta y nueve individuos (67,24%) tienen metástasis hepáticas. Del total, solo ocho pacientes (13,79%) presentan metástasis únicamente a nivel hepático y siete no presentan metástasis viscerales (12,06%). El resto, 43 individuos, presentan alguna localización metastásica visceral independientemente de que tengan o no afectación no visceral.

Otras características basales estudiadas son las siguientes:

- Área de superficie corporal: considerando en los hombres el límite en 1,9 m² y en las mujeres en 1,6 m², el 43,10% de los pacientes lo tienen disminuido.
- La albumina (ALB), siendo los valores normales 3,5-5,0 g/dl, esta disminuida en 3 individuos; 2 de los cuales a su vez presentan el área de superficie corporal menor al límite normal (ID 22 y 30).
- Insuficiencia renal (IR): si nos fijamos únicamente en el valor de la creatinina (LNS 1.40 mg/L), esta está elevada en 2 individuos ID 32 y 44. Pero esto no es útil para estimar la tasa de filtración glomerular, para lo cual usamos la fórmula de Cockcroft-Gault, que estima el aclaramiento de creatinina, que a su vez estima la tasa de filtración glomerular; en hombres se considera normal 70 ml/min/m² y en mujeres 60 ml/min/m². Está disminuido en 7 pacientes (12,06%), entre los que se incluyen los 2 que tienen la creatinina elevada.
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina normal hasta 1.2 mg/dl) presente en 5 individuos (8,62%): ID 10, 30, 34, 39 y 55.

Centrándonos en el perfil hematológico basal, 39 pacientes (67,24%) tienen uno o más parámetros alterados. En la tabla 9 se describe la incidencia de estas alteraciones según grados.

	Leucopenia	Neutropenia	Plaquetopenia	Anemia
Total	12 (20,68%)	4 (6,8%)	4 (6,8%)	39 (67,24%)
G1	10 (83,33%)	2 (50%)	3 (75%)	37 (94,87%)
G2	2 (16,6%)	2 (50%)	1 (25%)	2 (5,12%)

Tabla 9: Incidencia de las alteraciones hematológicas basales: n (%). Leucocitos 4.5-11 10³/μL; Neutrófilos: 2-510³/μL; plaquetas 135-450 10³/μL; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

Los pacientes identificados como ID 19 y 21, son los únicos individuos con todas las líneas alteradas: ambos son hombres y son analizados el 6º y 2º ciclo de su línea correspondiente y reciben bevacizumab en combinación con FOLFIRI; ambos presentan metástasis hepáticas con alteración del perfil hepático y elevación del marcador tumoral de forma basal, y sobre todo es de destacar que tras el ciclo presentan una alta incidencia de toxicidad no hematológica, ninguno progresa, y en ambos disminuye el marcador tumoral.

Las alteraciones del perfil hepático son frecuentes, 40 individuos (68,96%) presentan alguna alteración de las enzimas hepáticas, como se ilustra en la tabla 10. De los 5 individuos que presentan hiperbilirrubinemia basal, solo 1 de ellos (ID 34) no presenta ninguna otra alteración en el perfil hepático. 2 individuos (ID 19 y 55), presentan algún grado de alteración en las 4 enzimas hepáticas analizadas y 22 (37,93%) presentan patrón de colestasis disociada (aumento de FA y GGT) y 3 (5,17%) patrón de colestasis (aumento de FA, GGT y bilirrubina), que son ID 30, 39 y 55.

n (%)	ALT: 4 (6,89%)	AST: 10 (17,24%)	GGT: 36 (62,06%)	FA: 25 (43,1%)
G1	4 (6,89%)	9 (15,51%)	20 (34,48%)	19 (32,75%)
G2	0	1 (1,72%)	9 (15,51%)	6 (10,34%)
G3	0	0	7 (12,06%)	0

Tabla 10: Incidencia y grado de alteración de las enzimas hepáticas basales. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L. G= grado.

Como marcadores séricos analizamos la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) (valores normales 26-245 U/L), la cual esta aumentada en 14 pacientes (24,13%), el que presenta cifras más altas es ID 24, 2157 U/L. Los marcadores tumorales (MT) específicos de digestivo: el antígeno carcinoembrionario (CEA) (0-6 ng/ml), aumentado en el 62,06% de la muestra; el que más alto lo tiene es ID 22, 4614 ng/ml y el antígeno carbohidratado 19.9 (CA 19.9) (0-37 U/ml) elevado en el 41,37% (el mayor ID 24, 11926 U/ml) y ambos MT están aumentados en 24 pacientes (41,37%).

El 84,48% de los individuos habían recibido quimioterapia previa, pero solo 19 de ellos (32,75% del total) en régimen de adyuvancia, consistente la misma en 5-FU o capecitabina en

monoterapia, o CAPOX (capecitabina + oxaliplatino). Tratamiento de radioterapia había sido administrado a 12 individuos (20,68%), y ambos tratamientos (QT y RT) al 17,24% del total.

A nivel hepático, a 15 pacientes se les ha practicado alguna técnica local: 14 (24,13%) habían sido sometidos a resección hepática, a 3 se les había practicado radiofrecuencia (RF) y solo 1 había precisado la colocación de un drenaje biliar. 2 de ellos habían precisado varias de ellas: ID 12 había sido sometido tanto a resección como a radiofrecuencia hepática, e ID 13 resección y drenaje biliar. A ningún paciente se le había colocado una prótesis biliar.

Con el régimen actual de FOLFIRI, 44 pacientes reciben algún anticuerpo en combinación. De estos, el 68,18% reciben bevacizumab (BV), el 20,45% panitumumab y el 11,36% cetuximab. Un paciente lo recibe en combinación con el antiangiogénico aflibercept. En el 37% de los pacientes se reduce la dosis, a criterio clínico, bien por toxicidad, edad, comorbilidad u otros factores que se considere. Otras medicaciones recibidas para mitigar los efectos secundarios del tratamiento son los antieméticos, que los usan de forma regular el 79,31% de los pacientes, los corticoides el 75,86% y precisan atropina por síndrome colinérgico el 10,34%.

Las toxicidades no hematológicas presentadas, se muestran en la tabla 11 y las hematológicas en la tabla 12.

	TOTAL n (%)	G1 n (%)	G2 n (%)	G3 n (%)
Diarrea	26 (44,82%)	14 (24,13%)	10 (17,24%)	2 (3,44%)
Nauseas	12 (20,68%)	9 (15,51%)	3 (5,17%)	0
Vómitos	6 (10,34%)	4 (6,89%)	2 (3,44%)	0
Mucositis	16 (27,58%)	14 (24,13%)	2 (3,44%)	0
S. Colinérgico	4 (6,89%)	4 (6,89%)	0	0
Alopecia	3 (5,17%)	0		
Anorexia	7 (12,06)	5 (8,62%)	2 (3,44%)	0
Astenia	22 (33,93%)	13 (22,41%)	8 (13,79%)	1 (1,72%)

Tabla 11: Incidencia y grados de las toxicidades no hematológicas.

	Leucopenia n (%)	Neutropenia n (%)	Plaquetopenia n (%)	Anemia n (%)
Total	12 (20,68%)	16 (27,58%)	4 (6,89%)	36 (62,06%)
G1	4 (6,89%)	12 (26,69%)	2 (3,44%)	34 (58,62%)
G2	8 (13,79%)	4 (6,89%)	2 (3,44%)	2 (3,44%)

Tabla 12: Incidencia y grados de las toxicidades hematológicas.

Otros parámetros relevantes a destacar es que solo un individuo (ID 22), mantiene cifras de albumina disminuidas tras el ciclo. Todos los pacientes que tenían la bilirrubina elevada de forma basal la normalizan tras el ciclo (ID 30 y 55 justo con valor de 1,2 mg/dl que es LNS); sin embargo ID 19, que la tenía normal inicialmente, tras el ciclo la elevada ligeramente (1,3 mg/dl). En cuanto a la insuficiencia renal, los valores de creatinina se normalizan en todos los pacientes, pero el filtrado glomerular continúa siendo bajo en 4 de los 7: ID 18 que se mantiene similar, ligera mejoría en ID 32 y 50; y empeora en ID 44.

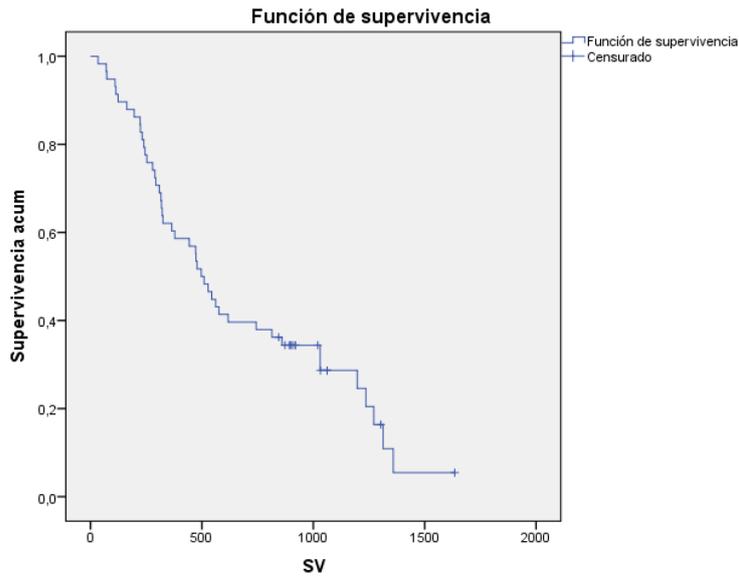
Valorando la alteración de las transaminasas de forma aislada al resto de toxicidades, en términos generales, se ve una mejoría, lo cual va de la mano a que la mayoría de los pacientes presenta enfermedad estable (EE) o respuesta parcial (RP) en la valoración de respuesta (tabla 13). Tan solo aumenta el número de individuos que tienen elevada la ALT, en un 50%, pero todos continúan presentando un G1; la frecuencia de la alteración de la AST disminuye un 5,18% , y ahora todos presentan G1, el individuo que tenía G2 (ID 21) pasa a tener un G1; la alteración en la GGT disminuye un 13,79%, produciéndose una disminución tanto en el G1 como en el G2, pero sin embargo un individuo más tiene G3 (ID 50 que inicialmente tenía G2); la frecuencia de alteración de la FA disminuye en 3,45%, sobre todo la incidencia de G2.

n (%)	ALT: 8 (13,79%)	AST: 7 (12,06%)	GGT: 28 (48,27%)	FA: 23 (39,65%)
G1	8 (13,79%)	7 (12,06%)	14 (24,13%)	20 (34,48%)
G2	0	0	6 (10,34%)	3 (5,17%)
G3	0	0	8 (13,79%)	0

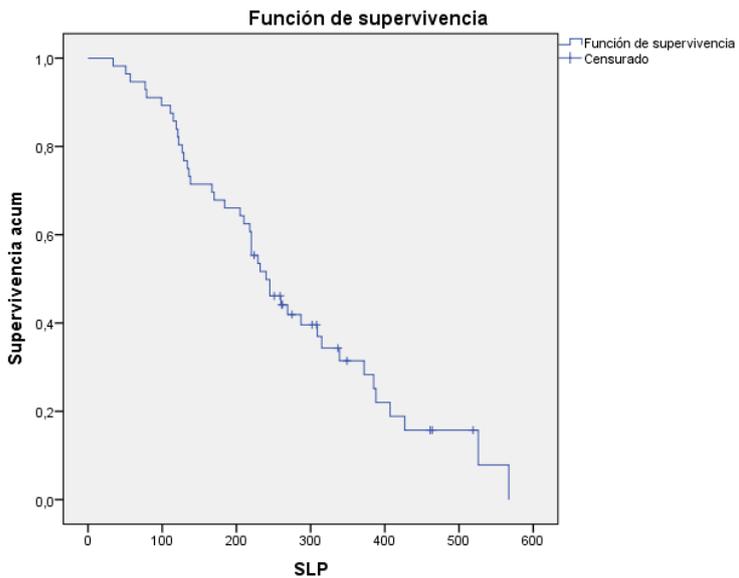
Tabla 13: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas tras el ciclo. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

La frecuencia de los individuos que tienen alterada la LDH disminuye un 6,89%: el 42,85% de los pacientes que la tenían elevada inicialmente, la normalizan tras el ciclo (ID 9, 13, 22, 41, 48, 59), y de los que la tenían dentro de valores normales, aumenta en el 4,54% (ID 46, 57). Los marcadores tumorales específicos de digestivo (CEA y CA 19.9), continúan siendo ambos normales en 21 individuos (36,20%), y persisten ambos elevados en otros 21 pacientes (36,20%); solo un individuo que inicialmente los tenía normales, tras el ciclo presenta los 2 elevados, ID 6. Si los analizamos de forma separada, el CA 19.9 pasa de ser normal a estar elevado en un individuo, ID 1, el cual tiene el CEA elevado tanto antes como después y por el contrario se normaliza en 5 individuos que de forma basal lo tenían elevado (ID 3, 13, 20, 26, y 27); sigue elevado en 2 individuos, ID 57 y 58 (los cuales tienen el CEA normal en ambas ocasiones). El CEA sigue elevado en 11 individuos (18,96%) independientemente de cómo este el otro marcador.

En cuanto a la eficacia, no hay respuestas completas, el 18,96% presenta respuesta parcial (RP) y el 65,51% enfermedad estable (EE). La incidencia de progresión es de 12,06% y un 3,44% fallecen previo a la valoración de respuesta. La supervivencia mediana (SVm) es de 22,71 meses (18,41-27,01 meses) (gráfica 2) y la supervivencia libre de progresión mediana de 9,19 meses (7,75- 10,64m) (gráfica 3).



Gráfica 2: Supervivencia mediana.



Gráfica 3: Supervivencia libre de progresión mediana.

A continuación, se detalla el análisis de los datos farmacocinéticos mediante unas barras, mostrándose en el centro la media de la población, y en los extremos el valor mínimo (izquierda) y el máximo (derecha) presentado, y las gráficas de dispersión.

V1 (compartimento central):

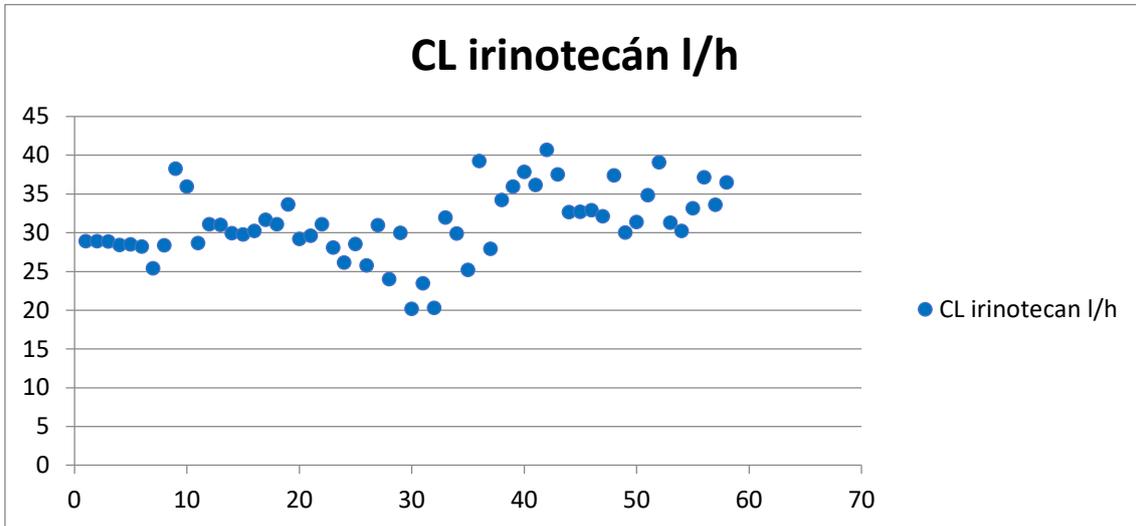
10,78 l (ID 30)	12,11 l	13,16 l (ID 17)
-----------------	---------	-----------------

V2 (compartimento periférico):

85,97 l (ID 22)	376,73 l	547,96 l (ID 17)
-----------------	----------	------------------

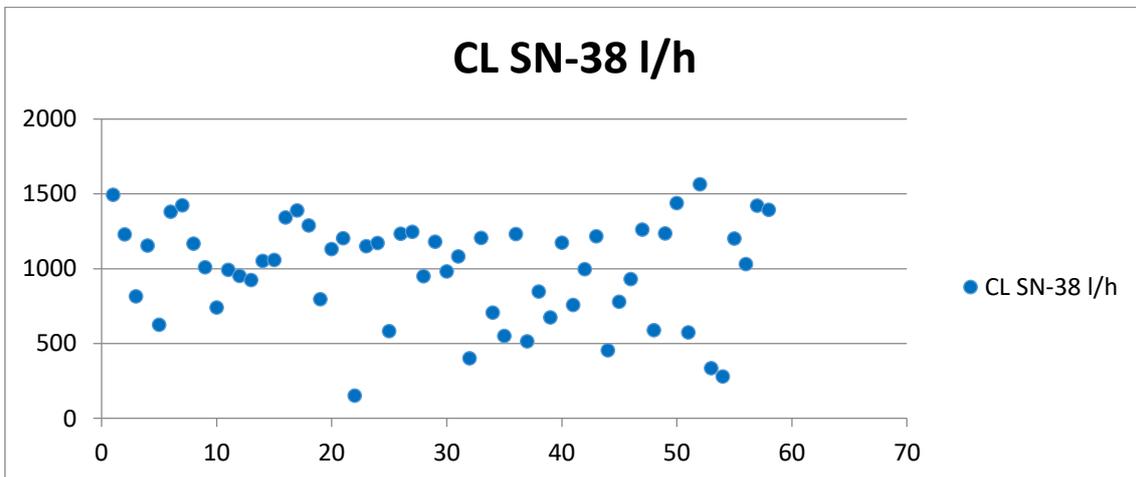
Aclaramiento (CL) de irinotecan:

20,18 l/h (ID 30)	31,16 l/h	40,73 l/h (ID 42)
-------------------	-----------	-------------------



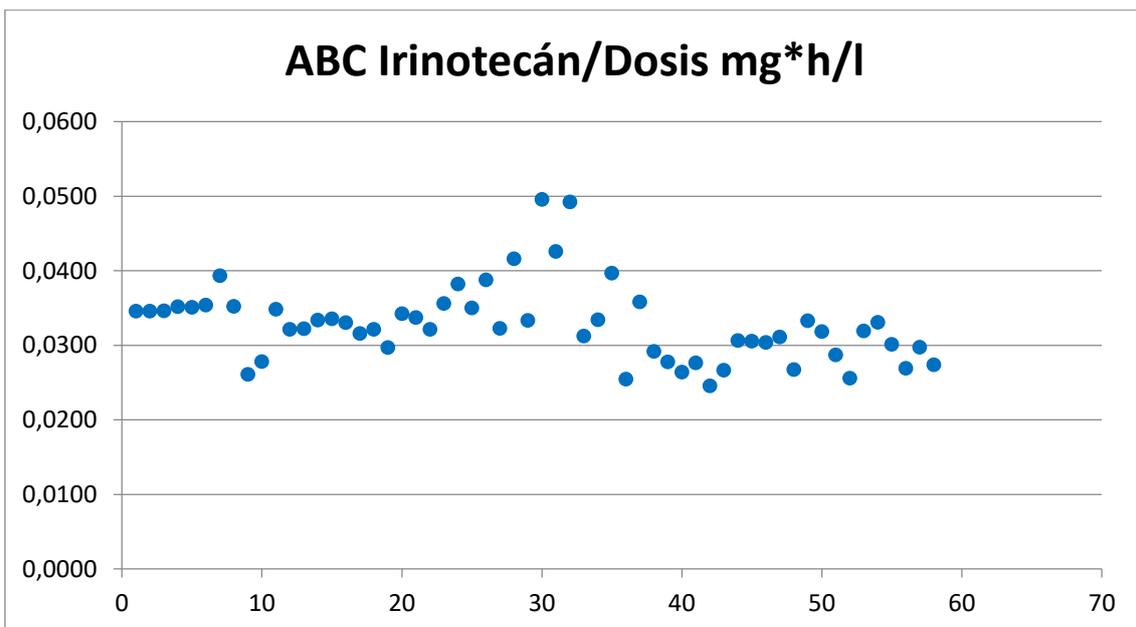
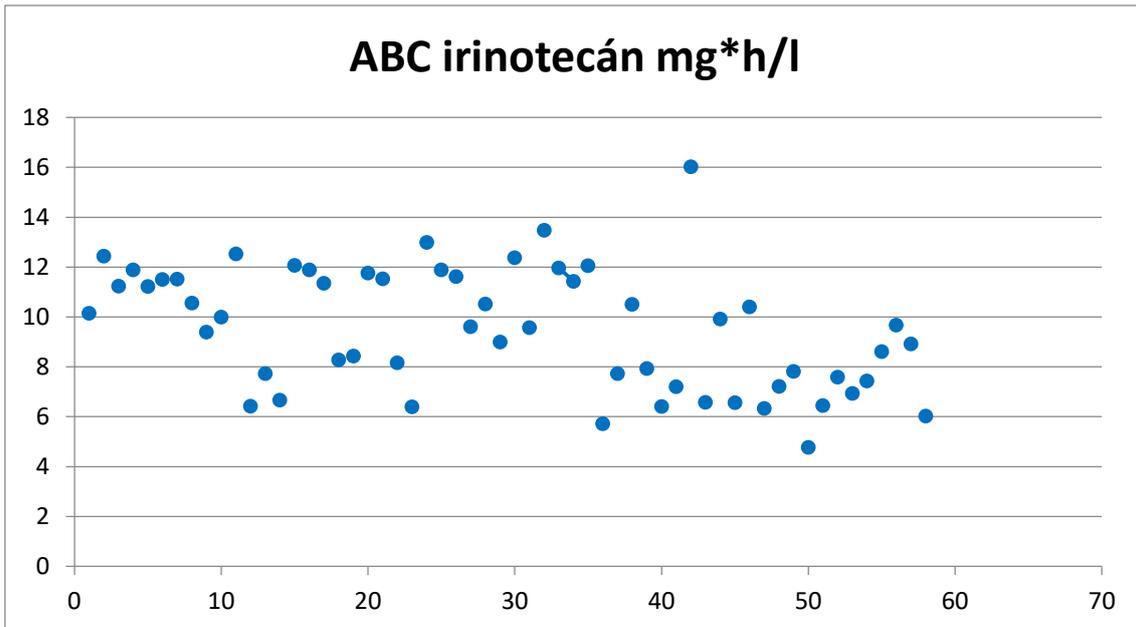
Aclaramiento (CL) SN-38:

152,60 l/h (ID 22)	994,80l/h	1546,10 l/h (ID 52)
--------------------	-----------	---------------------



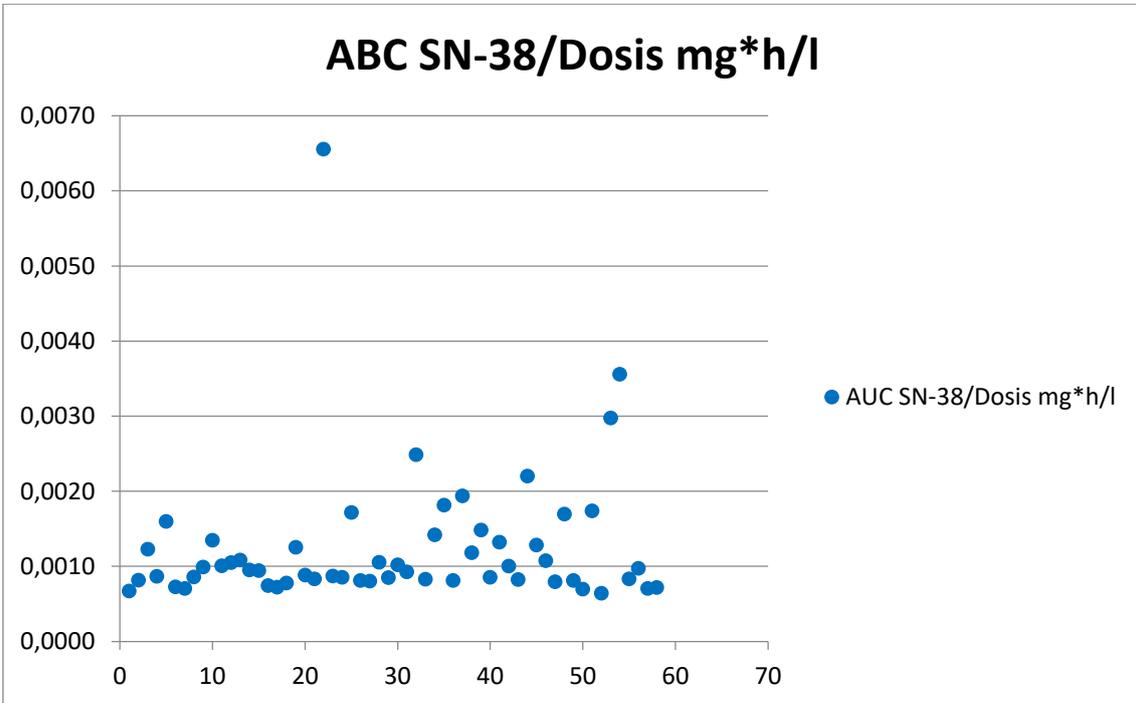
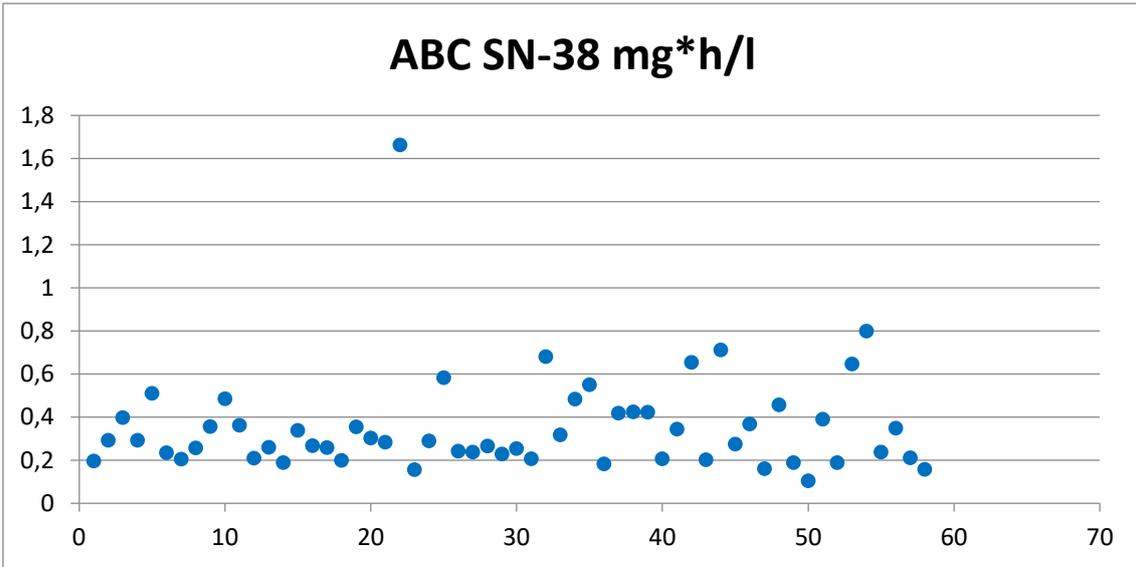
Área bajo la curva (ABC) del irinotecan:

4,77 mg*h/l (ID 50)	9,52 mg*h/l	16,02 mg*h/l (ID 42)
---------------------	-------------	----------------------



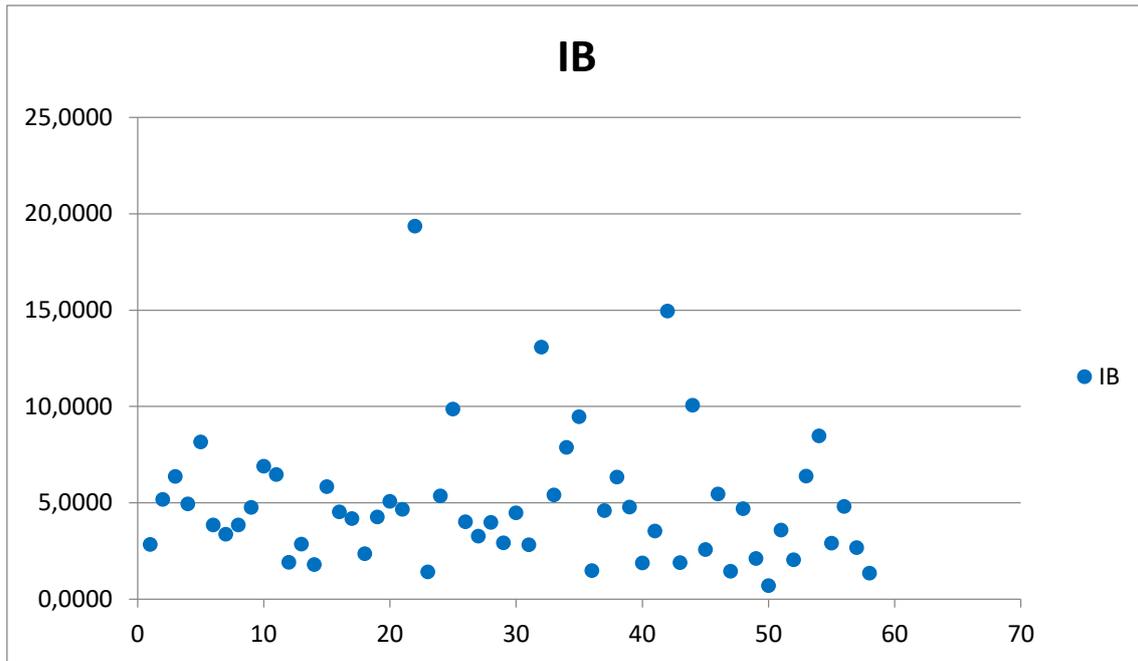
Área bajo la curva (ABC) de SN-38:

0,10mg*h/l (ID 50)	0,35 mg*h/l	1,66 mg*h/l (ID 22)
--------------------	-------------	---------------------



Índice biliar (IB):

0,70 (ID 50)	4,94	19,36 (ID 22)
--------------	------	---------------



Ratio ABC SN-38/ABC irinotecán:

0,0178 (ID 7)	0,0385	0,2038 (ID 22)
---------------	--------	----------------

Ratio ABC SN-38/ABC Irinotecán+ ABC SN-38:

0,0175 (ID 7)	0,0364	0,1693 (ID 22)
---------------	--------	----------------

Área bajo la curva (ABC) SN-38G/dosis:

1,0754 μ^*h/l (ID 42)	2,5409 μ^*h/l	4,68 μ^*h/l (ID 50)
---------------------------	-------------------	-------------------------

A parte de la albúmina, también realizamos la medición de la α ácido glicoproteína (AGA), que es la otra proteína de unión a fármacos. El valor medio de la población es de 92,22 g/dl (34,42 g/dl (ID 21) – 162,6 g/dl (ID 28)). Ninguno de los 3 individuos con hipoalbuminemia tiene el valor de esta proteína disminuido.

Los resultados del fenotipo UGT1A1 son los siguientes:

- Homocigotos UGT1A1*28/28 en 8 pacientes (13,79%).
- Heterocigotos UGT1A1*1/28 en 25 individuos (43,10%).
- Homocigotos UGT1A1*1/1 en 25 individuos (43,10%).

5.2 COMPARACIÓN SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES

5.2.1 SEXO

La muestra está formada por 75,86% de hombres y 24,13% de mujeres.

Analizamos primero sus características basales, el PS es ligeramente mejor en las féminas, ya que todas presentan PS 0-1, mientras que entre los hombres un 6,81% presenta PS 2 (ID 13, 50 y 56) y el 2,27% PS 3 (ID 24), sin suponer esto una diferencia significativa ($p = 0,242$). La edad puede colaborar en parte a esta pequeña diferencia en el PS, ya que ellas también son más jóvenes, con una edad media de 65,13 años (44 años (ID 39)- 74 años (ID 53)) frente a 58,35 años en los varones (40 años (ID 24)- 83 años (ID 50)), lo que supone una tendencia a la significación estadística ($p = 0,068$).

En cuanto a los hábitos tóxicos, son más frecuentes en los hombres, siendo el 15,90% fumadores, frente a ninguna mujer ($p = 0,111$), y el 54,54% consume alcohol frente al 7,14% de las mujeres, siendo esta una diferencia significativa ($p = 0,002$).

La incidencia de comorbilidad es similar entre ambos grupos, 70,45% en los hombres y 71,42% en las mujeres ($p = 0,944$). Sin embargo, son más las mujeres que toman otras medicaciones (independiente de las administradas de cara a combatir la neoplasia), el 92,85% frente al 75% de los hombres, aunque sin suponer esto una diferencia significativa ($p = 0,151$).

El tumor primario es de origen colónico en el 63,63% de los hombres frente al 78,57% en las mujeres; en el recto el 36,36 y 21,42%, respectivamente ($p = 0,77$). De los varones, ocho (18,18%) no habían sido sometidos a resección del tumor primario, mientras que solo una de las mujeres no había sido intervenida, lo cual no supone una diferencia ($p = 0,320$). No hay diferencias en la incidencia de la mutación del gen RAS, $p = 0,865$.

El sexo no influye en la diferente localización de las metástasis ($p = 0,377$), y tampoco en si estas son viscerales o no ($p = 0,341$). En ambos grupos la incidencia de metástasis hepáticas es similar, 68,185 y 64,28% ($p = 0,787$), y también la resección previa a este nivel, el 27,25% y el 28,57% en hombre y mujeres, respectivamente. Sin embargo, tanto la radiofrecuencia (RF) como la frecuencia con la que se coloca drenaje es mayor en los hombres, 6,81% son sometidos a RF y a un individuo (ID13) se le había colocado un drenaje, mientras que ninguna mujer es sometida a RF ni precisa la colocación de drenaje. Analizando en conjunto todas estas técnicas locales, no hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,256$).

En cuanto a los tratamientos recibidos previamente, no existen grandes diferencias. El 81,81% de los hombres habían recibido quimioterapia previa, frente al 92,85% de las mujeres, sin embargo en régimen de adyuvancia esta relación cambia, solo tres mujeres (21,42%) frente a 16 hombres (36,36%) ($p = 0,300$). De la mano de una mayor frecuencia de quimioterapia adyuvante en el grupo de los hombres, también son más los que habían recibido radioterapia previamente (25 vs. 7,14%, $p = 0,151$), lo que es un claro reflejo de que son más los varones que presentan el

tumor primario en recto. Por consiguiente, también en estos es más frecuente la administración de ambos tratamientos de forma concomitante (QT- RT) (20,45 vs. 7,14%).

El 34,09% de los hombres son analizados en primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada frente al 21,42% de las mujeres (analizados en otras líneas 65,9 vs. 78,57%) ($p = 0,457$). En cuanto al ciclo en el que se realiza el análisis, el 72,72% de hombres son analizados en el primer ciclo de cada línea correspondiente, frente al 21,42% de las mujeres, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,032$). Así vemos, que aunque son más las mujeres analizadas en líneas más avanzadas y ciclos más tardíos, por otro lado son más jóvenes y con mejor PS. Esto último puede explicar parcialmente el que solo el 21,42% de las mujeres precisen disminución de dosis frente al 31,81% de los hombres. También son más las mujeres que reciben el tratamiento en combinación con algún anticuerpo, el 85,71%, y solo el 72,72% de los hombres lo reciben ($p = 0,402$). Por otro lado, esto puede suponer un sesgo en el análisis de las toxicidades.

La presencia de alteraciones metabólicas al inicio del tratamiento son más frecuentes en las mujeres, salvo la incidencia de insuficiencia renal que es mayor en hombres. Es importante destacar la hiperbilirrubinemia, ya que la diferencia entre ambos sexos, como se describe a continuación, tiende a la significación estadística ($p = 0,050$). La frecuencia de estas alteraciones basales se describen a continuación (hombres vs. mujeres):

- Área de superficie corporal disminuida: 34,09 vs. 49,85% ($p = 0,983$).
- Hipoalbuminemia: 4,54 vs. 7,14% ($p = 0,802$).
- Bilirrubina elevada: 4,54 vs. 21,42% ($p = 0,050$).
- Creatinina elevada: 4,4 vs 0% ($p = 0,417$). Tampoco hay diferencias si calculamos el filtrado glomerular (FG) 13,63 vs. 7,14% ($p = 0,516$).

Analizadas conjuntamente las alteraciones del hemograma basal no hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,355$). Pero si analizamos la anemia de forma separada, esta es mucho más frecuente en los hombres, 72,72% frente al 14,28% en las mujeres ($p = 0,001$) siendo la única diferencia estadísticamente significativa previo al tratamiento. Salvo la leucopenia, el resto de parámetros están más alterados en hombres. Tras el ciclo, de forma global no existen diferencias entre ambos grupos ($p = 0,435$). Al igual que ocurría en el análisis basal, considerando únicamente la anemia, persiste una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0001$), siendo más frecuente en los hombres, 72,72%, frente al 14,28% en las mujeres (en ambos grupos todos G1 y G2). En el resto de parámetros no hay diferencias: leucopenia ($p = 0,355$), neutropenia ($p = 0,171$) y plaquetopenia ($p = 0,652$). Hay que destacar el aumento en la incidencia de neutropenia en mujeres, que aumenta un 49,99%. En la tabla 14 se muestra la incidencia y los grados de estas alteraciones. En los hombres empeoran todos los parámetros, salvo la anemia que se mantiene igual; sobre todo aumenta la frecuencia de leucopenia y neutropenia a costa de G1, como ocurre en las mujeres, pero en estas hay una ligera disminución de la incidencia de anemia.

Analizamos los cambios presentados en frecuencia y en el grado de las alteraciones en el hemograma en ambos sexos:

-En los hombres:

- Leucopenia: aumenta un 13,63%: aumenta ID 3, 12, 23, 34 y 41 (de G0 a G1); ID 35 (de G0 a G2). Los que presentaban esta alteración previa al ciclo, mantienen el mismo grado de alteración tras el mismo.
- Neutropenia: aumenta un 11,36%: mejora ID 19 (de G1 a G0), ID 21 (de G2 a G1), ID 52 (de G2 a G0). Empeora ID 12, 18, 42 y 54 (de G0 a G1), ID 32, 34 y 35 (de G0 a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 2,27%: ID 19 empeora (de G1 a G2), ID 35 (de G0 a G1).
- Anemia: el mismo porcentaje de alteraciones, pero varían los individuos: mejora ID 7,14, 16 (de G1 a G0). Empeora ID 9, 15, 57 (de G0 a G1).

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)
Leucopenia G1	4 (9,09%)	5 (35,71%)	9 (20,45%)	6 (42,85%)
Leucopenia G2	2 (4,57%)	0%	3 (6,81%)	1 (7,14%)
Neutropenia G1	1 (2,27%)	1 (7,14%)	5 (11,36%)	5 (35,71%)
Neutropenia G2	2 (4,54%)	0	3 (6,81%)	3 (21,42%)
Plaquetopenia G1	3 (6,81%)	0	3 (6,81%)	0
Plaquetopenia G2	1 (2,27%)	0	2 (4,54%)	0
Anemia G1	31 (70,45%)	2 (14,28%)	31 (70,45%)	1 (7,14%)
Anemia G2	1 (2,27%)	1 (7,14%)	1 (2,27%)	1 (7,14%)

Tabla 14: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos $4.5-11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: $2-5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; plaquetas $135-450 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

-En las mujeres:

- Leucopenia: aumenta un 14,28%: mejora ID 28, 52 (de G1 a G0). Empeora ID 47 (de G1 a G2), ID 8, 29, 45 y 55 (de G0 a G1).
- Neutropenia: aumenta un 50%: mejora ID 8 (de G1 a G0). Empeora ID 8, 11, 29, 45 y 52 (de G0 a G1), ID 37, 47 y 55 (de G0 a G2).
- Plaquetopenia: continua sin haber alteraciones
- Anemia: disminuye un 7,14%: mejora ID 30 (de G2 a G1); ID 47 (de G1 a G0).

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)
ALT G1	3 (6,81%)	1 (7,14%)	6 (13,63%)	2 (14,28%)
AST G1	7 (15,9%)	3 (21,42%)	5 (11,36%)	2 (14,28%)
GGT G1	15 (34,09%)	3 (21,42%)	10 (22,72%)	1 (7,14%)
GGT G2	10(22,72%)	4 (28,57%)	9 (20,45%)	4 (28,57%)
GGT G3	0	1 (7,14%)	0	1 (7,14%)
FA G1	11 (25%)	7 (50%)	13 (29,54%)	9 (64,28%)
FA G2	6 (13,63%)	1 (7,14%)	2 (4,54%)	0

Tabla 15: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

La incidencia de alteraciones en las transaminasas tanto de forma basal como tras el ciclo son mayores en mujeres, así como la frecuencia de colestasis, 50% frente a 34,09% en hombres ($p = 0,285$). Tras el ciclo, aunque en ambos grupos disminuye la incidencia de estas alteraciones, sigue siendo mayor en mujeres. En la tabla 15, se describen las alteraciones previas y posteriores al ciclo. En hombres, salvo la ALT, todas mejoran, sobre todo la GGT a costa de G1. En las féminas, aumenta la incidencia de alteraciones en ALT y FA, y como en los hombres, la mayor disminución se produce en la alteración de la GGT.

Analizamos por separado los cambios en la frecuencia y en el grado ambos sexos:

-En los hombres:

- ALT: aumenta un 6,81%: mejora ID 30 (de G1 a G0). Empeora ID 16, 35, 42 y 50 (de G0 a G1).
- AST: disminuye un 4,54%: mejora ID 13, 19, 27 y 56 (de G1 a G0). Empeora ID 26 y 42 (de G0 a G1).
- GGT: disminuye un 13,63%: mejora ID 4, 14, 20, 36 y 57 (de G1 a G0); ID 30 (de G2 a G0). Empeora ID 27 (de G0 a G1).
- FA: disminuye un 4,54%: mejoran ID 23, 44, 48 y 56 (de G1 a G0); ID 13, 19 y 22 (de G2 a G1); ID 30 (de G2 a G0). Empeora ID 7 y 27 (de G0 a G1).

-En las mujeres:

- ALT: aumenta un 7,14%: empeora ID 30 (de G0 a G1).
- AST: disminuye un 7,14%: mejora ID 37 (de G1 a G0).
- GGT: disminuye un 14,28%: mejora ID 29 y 40 (de G1 a G0).
- FA: aumenta un 7,14%: mejora ID 55 (de G2 a G1). Empeora ID 37 (de G0 a G1).

En cuanto a marcadores séricos relacionados con la enfermedad (hombres y mujeres respectivamente), se observa que la frecuencia de la alteración de la LDH disminuye ligeramente en hombres, mientras que en las mujeres sigue siendo el mismo porcentaje en las que persiste elevada. En el grupo de los hombres, más pacientes tienen elevados los marcadores tumorales específicos de digestivo de forma basal, pero tras el ciclo la disminución también es mayor en este colectivo, mientras que en las mujeres el porcentaje sigue siendo similar.

- LDH aumentada: basal, 20,45 vs. 28,57% y tras el ciclo, 13,63 vs. 28,57%:
 - Hombres: se normaliza en ID 9, 13, 22, 48 y 58; ID 24 disminuye un 29,34% (el que más elevada la tiene tanto antes como tras el ciclo), ID 35 disminuye un 7,84%, ID 38 disminuye un 18,44% (siguen elevada); ID 50 aumenta un 78,57% (basal también elevado) e ID 57 aumenta un 9,74% (al inicio normal)
 - Mujeres: ID 30 disminuye un 6,73%; ID 53 disminuye un 16,11% (sigue elevada); ID 37, 40 se mantiene similar; y en todas las que estaba elevada, persiste.
- CEA elevado: basal, 63,63 vs. 57,14% y tras el ciclo, 59,09 vs. 57,14%.
- CA19.9 elevado: basal, 47,72 vs. 42,85% y tras el ciclo, 40,90 vs 42,85%.
- Ambos MT elevados, 40,90 vs. 42,85% y tras el ciclo, 36,36 vs. 42,85%.

El resto de toxicidades, no hematológicas y no relacionadas con la función hepática, por lo general son todas más frecuente en las mujeres, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas. En los hombres hay que destacar la diarrea, ya que aparte de ser más los que la presentan, también es mayor el grado, destacando la incidencia de G3, que no la hay en las mujeres. En las féminas destaca la mayor incidencia de náuseas y vómitos (a costa de G1), lo cual conlleva que estas también tomen más antieméticos junto con la quimioterapia, el 85,71% de las mujeres los precisan frente al 79,54% de los hombres ($p = 0,608$). A continuación se detallan las frecuencias según los grados en hombres y mujeres, respectivamente:

- Diarrea: 47,72 vs. 35,71% ($p = 0,431$), G1: 22,72 vs. 28,57%; G2: 22,72% vs 7,14%; G3: 2,27 vs. 0%.
- Náuseas: 18,18 vs. 28,57% ($p = 0,403$), G1: 11,36 vs. 21,42%; G2: 6,81 vs. 7,14%.
- Vómitos: 9,09 vs. 14,28% ($p = 0,386$), G1: 4,54 vs. 14,28%; G2: 4,54 vs. 0%.
- S. colinérgico: 6,81 vs. 14,28% ($p = 0,210$), G1: 6,81 vs. 14,28%.
- Mucositis: 25 vs. 28,57% ($p = 0,925$), G1: 20,45 vs. 28,57%; G2: 4,54 vs. 0%.
- Alopecia: 11,36 vs. 14,28% ($p = 0,770$), G1: 2,27 vs.14,28%.
- Anorexia: 11,36 vs. 14,28% ($p = 0,770$), G1: 6,81 vs. 14,28%; G2: 4,54 vs. 0%.
- Astenia: 28,57 vs. 40,9% ($p = 0,407$), G1: 27,27 vs. 7,14%; G2: 11,36 vs 21,42%; G3: 2,27 vs. 0%.

Las otras alteraciones mencionables, son la hipoalbuminemia que se corrige en la única mujer que la presentaba (ID 30), y de los 2 hombres que la presentaban inicialmente, solo 1 (ID 42), sigue manteniendo la albumina disminuida. La bilirrubina se normaliza en todos los que la tenían elevada inicialmente, y tras el ciclo solo esta elevada en 1 hombre (ID 19) que la tenía normal previamente. En cuanto a la insuficiencia renal, las cifras de creatinina se normalizan en todos, el filtrado glomerular también es normal en la única mujer que lo tenía alterado inicialmente (ID 4), y de los 6 hombres que lo tenían disminuido al inicio se normaliza en 2, por lo que sigue alterado en ID 18, 32, 44 y 50.

La tasa de control de la enfermedad es mayor en mujeres, 92,85% frente a 81,41% en hombres, diferencia no significativa ($p = 0,320$). Sin embargo la tasa de respuesta es mayor en hombres, con un 22,32% de respuestas parciales, frente al 7,14% de las mujeres. Mueren 2 hombres previa a la valoración de respuesta, frente a ninguna mujer.

No hay diferencias significativas ni en la supervivencia mediana ($p = 0,326$) ni en la supervivencia libre de progresión ($p = 0,158$). SVM 21,42 meses (16,5– 26,45 meses) en hombres y 26 meses (19 – 27,01 meses) en mujeres. Supervivencia libre de progresión de 8,62 meses en hombres (6,94 – 10,29 meses) y 10,87 meses en mujeres (8,39 – 13,35 meses).

A continuación se detalla el análisis farmacocinético en hombres y mujeres respectivamente. Se muestra la media de cada grupo, seguido de si la diferencia es significativa o no entre ambos:

- V1 medio: 12,14 vs. 11,89 l ($p = 0,240$). Los hombres tienen un valor medio ligeramente mayor a la media de la población.
- V2 medio: 382,25 vs. 372,81 l ($p = 0,223$). Los hombres presentan un valor medio ligeramente mayor a las mujeres y a la media poblacional.
- CL irinotecán: 31,41 vs. 30,36 l/h ($p = 0,223$).
- CL SN-38: 996,19 vs. 990,46 l/h ($p = 0,550$). Ambos similares a la media de la población.

- ABC irinotecán: 9,77 vs. 8,76 mg*h/l ($p = 0,308$), y cuando ajustamos por la dosis, continua sin haber diferencias significativas ($p = 0,095$). La media de los hombres es ligeramente mayor a la media de la población y la de las mujeres menor.
- ABC SN-38: 0,37 vs. 0,29 mg*h/l ($p = 0,223$) y ajustado por la dosis tampoco existen diferencias, $p = 0,576$. Los hombres tienen un valor similar a la media de la población y las mujeres bastante menor.
- ABC SN-38G/dosis: 2,46 vs. 2,78 ($p = 0,265$).
- IB: 5,35 vs. 3,66 ($p = 0,071$), diferencia que se pierde al ajustar por la dosis, $p = 0,475$.

En la medición de la $\alpha 1$ glicoproteína ácida, el valor medio es ligeramente superior en los hombres, 97,11 vs. 77,30 g/dl ($p = 0,082$).

No hay diferencias en la frecuencia de los genotipos de UGT1A1 ($p = 0,436$). Comparando los que tienen algún alelo*28 frente a los que no, tampoco existen diferencias ($p = 0,207$), ni cuando analizamos los homocigotos para el alelo *28 frente al resto de la población ($p = 0,951$). A continuación se detalla la frecuencia de los distintos genotipos en hombres y mujeres, respectivamente:

- UGT1A1*1/1: 35,71 vs. 45,45%.
- UGT1A1*1/28: 50 vs. 40,90%
- UGT1A1*28/28: 14,28 vs. 13,63%.

5.2.2 EDAD: ≥ 70 vs. < 70 AÑOS

En la mayoría de estudios y ensayos clínicos, la población anciana o no está representada, o lo está en un pequeño porcentaje. Esto mismo ocurre en nuestra muestra, ya que la población con 70 años o más, solo supone el 34,48% del total (65,51% son menores de 70 años). Además a lo largo de los últimos años ha ido cambiando el concepto de anciano, y en general hoy en día la edad como tal, no supone una contraindicación para poder recibir tratamiento quimioterápico.

Otro posible sesgo en este análisis, es que en el grupo de población anciana solo el 10% son mujeres, mientras que en el de los jóvenes son el 31%, lo que supone una tendencia a la significación estadística ($p = 0,068$).

Centrándonos en sus características basales, la distribución por PS de los jóvenes respecto a los ancianos es la siguiente: PS 0-1: 92,10 vs. 95%; PS 2: 5,26 vs. 5%; PS 3 2,63 vs. 0%, ($p = 0,679$), lo cual es un poco distinto a lo que cabría esperar, ya entre los ancianos son más los que presentan mejor PS (PS 0-1). Esto puede ser causa de que en los jóvenes a pesar de un peor estado general, se tiende a ser más agresivo con el tratamiento, además suelen presentar menos comorbilidades como luego veremos, y en general suelen tener menos factores que contraindiquen el tratamiento; además hay que tener en cuenta la esperanza de vida. Si a esto le añadimos que entre los ancianos hay menos mujeres, que en la población general son las que presentan el grupo con mejor PS, vemos que ese supuesto tan habitual de que la edad implica un peor estado general, en nuestro caso no se cumple.

En cuanto a los hábitos tóxicos no hay grandes diferencias, el 10,52% fuman en el grupo de los jóvenes, respecto al 15% en los ancianos ($p = 0,619$); y el consumo de alcohol es del 47,73% y del 40% ($p = 0,729$) respectivamente.

Reflejo de lo que ocurre en la sociedad, también nuestra población mayor de 70 años presenta más comorbilidades, 90% frente al 60,52% de los menores de 70 años ($p = 0,019$). También el uso de otras medicaciones distintas a las dirigidas específicamente contra la neoplasia son más frecuente en los ancianos, 95% frente al 71,05% de la juventud ($p = 0,032$).

La localización del tumor primario no difiere entre ambos grupos, en el 65% de los ancianos asienta en el colon y 35% en el recto, y en los jóvenes, el 66,42% y el 34,57% respectivamente ($p = 0,792$). En los primeros el 90% lo tienen reseado frente al 81,57% en los jóvenes ($p = 0,400$). No difiere la frecuencia de la mutación del gen RAS, 45% en los de más edad, frente al 44,73% en los jóvenes.

No existen diferencias en la localización de las metástasis si los dividimos entre los que solo tienen afectación hepática, los que tienen solo metástasis viscerales (incluyendo hepáticas), y los que no tienen afectación visceral ($p = 0,356$). Esta similitud se mantiene si solo diferenciamos aquellos que tienen afectación visceral de los que no, 84,21 vs. 90% con afectación visceral en el grupo jóvenes y ancianos respectivamente. Centrándonos en aquellos que tienen metástasis hepáticas no hay diferencias en la frecuencia de las mismas entre ambos grupos, 65,78 vs. 65%, en jóvenes y ancianos respectivamente ($p = 0,792$). Antes del análisis, habían sido sometidos a resección hepática el 21,05 vs. 30%, a radiofrecuencia 5,26 vs. 5%, y habían precisado la colocación de un drenaje biliar el 2,63 vs. 0%, jóvenes y ancianos respectivamente. Agrupando todas estas técnicas locales, tampoco existe una diferencia entre ambos grupos de edad ($p = 0,602$). Hay que destacar que la diferencia en la frecuencia de resección hepática, que es mayor en ancianos, puede implicar que su función hepática este más comprometida como mostramos a continuación.

Centrándonos en los tratamientos recibidos previamente, se ve que la población anciana en general estaba más tratada, el 95% y el 35% de estos habían recibido quimioterapia y radioterapia respectivamente, mientras que en los jóvenes, solo el 76,31% quimioterapia ($p = 0,109$), y el 13,15% radioterapia, existiendo en este último caso una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,051$). Ambos tratamiento de forma concomitante habían sido administrados al 35% de los mayores de 70 años y solo al 5,26% de los menores. En régimen de adyuvancia lo habían recibido el 40% de los ancianos, frente al 28,9% de los jóvenes ($p = 0,394$).

El momento en el que son analizados, apoya este dato de que la población anciana ha recibido más tratamientos previos. En los jóvenes el 63,15% se analizan en el primer ciclo de tratamiento, mientras que en los ancianos únicamente el 35%, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,041$); los analizados, a partir del 3º ciclo son el 28,97% y el 45%, respectivamente, lo cual implica que los datos obtenidos en los ancianos son en una población estudiada en ciclos más avanzados en esta línea de tratamiento, y esto aumenta la posibilidad de efectos secundarios. Esto puede estar acentuado por la línea en la que se analizan, ya que en primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica están el 36,84% de los jóvenes, y solo el 15% de los ancianos; en segunda línea el 47,36% y el 75%; en tercera línea el 13,15% y el 5% y en cuarta y quinta línea solo un 5% y un 2,63% de los ancianos, respectivamente, y ningún joven ($p = 0,082$).

Con lo analizado hasta el momento, vemos que el hecho de que los pacientes de mayor edad de nuestra muestra hayan recibido más tratamientos previos y son más los analizados en ciclos y líneas posteriores y aun así presenten un mejor PS, puede ser reflejo de que son pacientes muy seleccionados, es decir, son menos en la muestra en general porque probablemente sean más lo que no lleguen a este momento para ser incluidos en el análisis.

De los 20 pacientes que conforman el grupo de mayor edad, el 70% reciben una dosis de irinotecán de 180 mg/m², pero 8 de estos (57,14%) lo reciben con disminución de un 25% de dosis; pero hay que tener en cuenta que solo uno de estos individuos es analizado en el primer ciclo, y en los demás se ha realizado la disminución de dosis en ciclos posteriores, lo que puede ser consecuencia de deterioro clínico por la propia enfermedad o por la toxicidad derivada del tratamiento. Los otros 6 lo reciben a dosis de 150 mg/m². En total un 30% de los ancianos y el 20% de los jóvenes precisan disminución de dosis.

Por otro lado, solo al 60% de la población mayor de 70 años se le administra algún anticuerpo en combinación con el régimen de quimioterapia, frente al 84,21% de los jóvenes que si lo reciben (p = 0,095). Sí que existe una diferencia significativa en el uso de antieméticos, siendo mayor en los ancianos, 95%, frente al 73,62% de los jóvenes (p = 0,049).

No existen diferencias significativas en las alteraciones metabólicas presentadas al inicio del tratamiento entre ambos grupos, aunque hay que destacar que ninguno de los pacientes de más edad presenta hiperbilirrubinemia basal. A continuación se detalla la frecuencia de estas alteraciones en menores y mayores de 70 años respectivamente:

- Área de superficie corporal disminuida: 44,75 vs. 40% (p = 0,729).
- Albumina disminuida: 5,26 vs 5% (p = 0,966).
- Bilirrubina elevada: 13,15 vs. 0% (p = 0,090).
- Creatinina elevada: 2,63 vs. 5% (p = 0,638) (un caso en ambos grupos que se normaliza tras el primer ciclo). Analizando el filtrado glomerular, continua sin haber diferencias (p = 0,179).

En el análisis del hemograma basal en su conjunto, los ancianos presentan más alteraciones, el 85% frente al 57,89% de los jóvenes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,037), lo cual es derivado de la diferencia en la frecuencia de la anemia, que al analizarla de forma aislada, está presente en el 100% de los ancianos y en el 47,36% de los jóvenes (p = 0,005). Únicamente la frecuencia de neutropenia basal es mayor entre los jóvenes, 5% vs. 10,52%. Tras el ciclo, globalmente se mantiene la diferencia (p = 0,030), y en el análisis separado de los 4 parámetros, están todos más alterados en la población de mayor edad, siendo la diferencia en la anemia la única que es estadísticamente significativa (p = 0,05). En la tabla 16, se muestran los datos basales y tras el ciclo del hemograma, y en la gráfica 4 la incidencia de toxicidad hematológica por grupos.

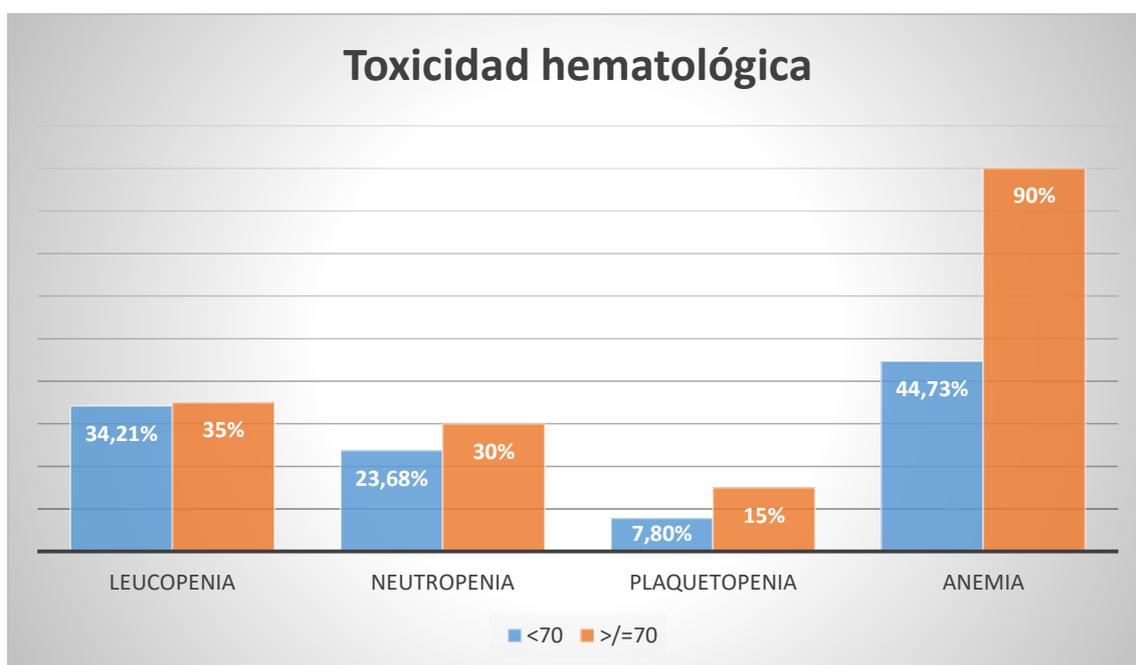
	BASAL		TRAS EL CICLO	
	Jóvenes n (%)	Ancianos n (%)	Jóvenes n (%)	Ancianos n (%)
Leucopenia G1	7 (18,42)	3 (15)	11 (28,94)	5 (25)
Leucopenia G2	2 (5,26)	1 (5)	2 (5,26)	2 (10)
Neutropenia G1	2 (5,26)	0	6 (15,78)	4 (20)
Neutropenia G2	2 (5,26)	1 (5)	3 (7,89)	2 (10)
Plaquetopenia G1	2 (5,26)	1 (5)	2 (5,26)	2 (10)
Plaquetopenia G2	0	1 (5)	1 (2,63)	1(5)
Anemia G1	16 (42,10)	16 (80)	15 (39,47)	18 (90)
Anemia G2	2 (5,26)	0	2 (5,26)	0

Tabla 16: Incidencia de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 10³/μl; Neutrófilos: 2-510³/μl; plaquetas 135-450 10³/μl; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

A continuación analizamos los cambios que tienen lugar en ambos grupos por separado; en la gráfica 5 se detalla la evolución de la anemia:

-En los jóvenes:

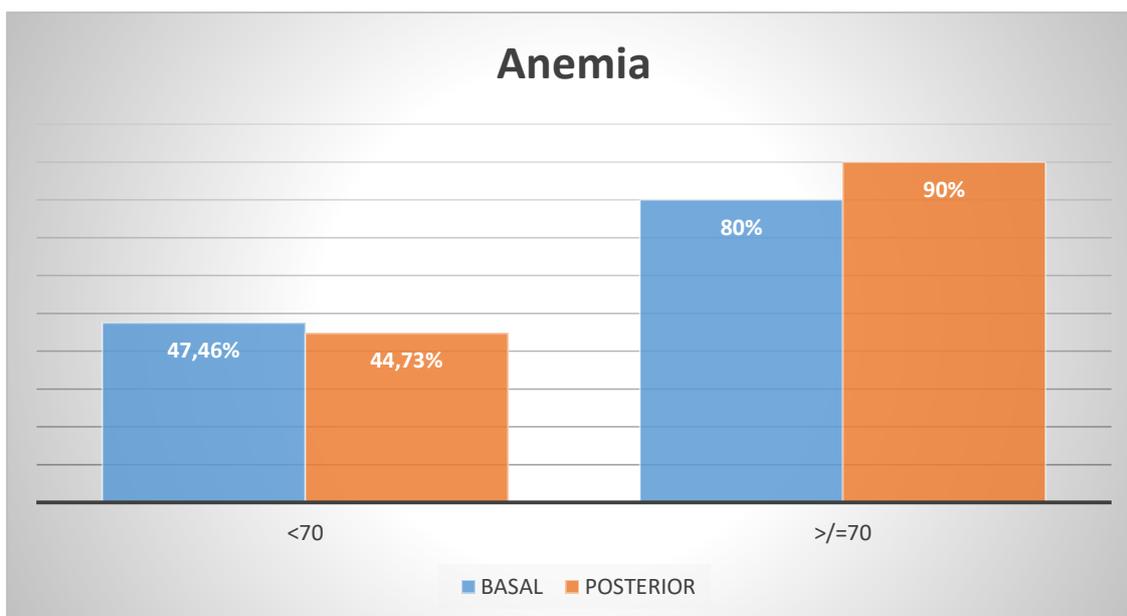
- Leucopenia: aumenta un 10,52%. Mejora ID 16, 28 (de G1 a G0), ID 32 (de G2 a G0). Empeora: ID 47 (de G1 a G2), ID 3, 8, 9, 34, 45, 55 (de G0 a G1).
- Neutropenia: aumenta un 13,15%. Mejora ID 28 (de G1 a G0), ID 19 (de G2 a G0). Empeora: ID 8, 11, 29, 37, 45 (de G0 a G1), ID 34, 47 (de G0 a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 2,63%. Empeora ID 19 (de G1 a G2), ID 11 (de G0 a G1).
- Anemia: disminuye un 2,63%. Mejora ID 7, 16, 31, 49 (de G1 a G0). Empeora ID 3, 9, 15 (de G0 a G1).



Gráfica 4: Incidencia de toxicidad hematológica por grupos de edad.

-En los ancianos:

- Leucopenia: aumenta un 15%. Empeora ID 18, 23, 41 (de G0 a G1), ID 35 (de G0 a G2).
- Neutropenia: aumenta un 25%. Empeora ID 12, 42, 52 (de G0 a G1), ID 18, 35 (de G0 a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 5%. Mejora ID 12 (de G1 a G0). Empeora ID 1, 35 (de G0 a G1)
- Anemia: aumenta 10%. Empeora ID 28 y 57 (de G0 a G1).



Gráfica 5: Diferencias en la incidencia de anemia de forma basal y tras el ciclo.

Analizaremos a continuación las alteraciones del perfil hepático, recordando que aunque la frecuencia de las metástasis a nivel hepático es similar, son más los ancianos sometidos a resección previa, sin olvidarnos también que habían recibido más tratamientos previos y que usan más medicación concomitante, lo que puede sesgar parcialmente estos datos. De forma basal no hay diferencias en el patrón de colestasis ($p = 0,814$), aunque es más frecuente en ancianos, 36,84 vs. 40%. Por otro lado la alteración de ALT y AST es más frecuente en los jóvenes, una posible causa sería el mayor consumo de alcohol, aunque la diferencia no es significativa. Tras el ciclo en los jóvenes destaca una tendencia a la mejoría del perfil hepático, ya que únicamente aumenta la frecuencia de la alteración de la ALT y la FA, pero solo un 2,63% respectivamente, mientras que se produce una disminución en la GGT y de forma muy significativa en la frecuencia de la elevación de la AST (13,15%). En ancianos disminuye el patrón de colestasis, pero aumenta la frecuencia de la citolisis (aumento en ALT y AST), pero a costa de G1. En la tabla 17 se muestran la frecuencia y el grado de alteración de las enzimas hepáticas antes y tras el ciclo.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	Jóvenes n (%)	Ancianos n (%)	Jóvenes n (%)	Ancianos n (%)
ALT G1	4 (10,52)	0	5 (13,15)	3 (15)
AST G1	7 (18,42)	0	3 (7,89)	3 (15)
AST G2	1 (2,63)	0	0	0
GGT G1	8 (21,05)	7 (35)	7 (18,42)	4 (20)
GGT G2	7 (18,42)	4 (20)	6 (15,78)	1 (5)
GGT G3	3 (7,89)	0	5 (10,52)	3 (15)
FA G1	10 (26,31)	8 (40)	14 (36,84)	5 (25)
FA G2	5 (13,15)	1 (5)	2 (5,26)	1 (5)

Tabla 17: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

Detalle de los cambios presentados en ambos grupos:

-En los jóvenes:

- ALT: aumenta un 2,63%. Mejora ID 19 (de G1 a G0). Empeora ID 16, 30 (de G0 a G1).
- AST: disminuye un 13,15%. Mejora ID 21 (de G2 a G1), ID 13, 19, 37, 55, 56 (de G1 a G0).
- GGT: disminuye un 2,63%. Mejora ID 4, 20, 29, 40 (de G1 a G0); ID 19 (de G2 a G1). Empeora ID 2, 32, 56 (de G0 a G1), ID 24 (de G0 a G3).
- FA: aumenta 2,63%. Mejora ID 8, 50 (de G1 a G0); ID 13, 19, 22 (de G2 a G1). Empeora ID 7, 27, 30 (de G0 a G1).

-En los ancianos:

- ALT: aumenta 15%. Empeoran ID 35, 42, 50 (de G0 a G1).
- AST: aumento 15%. Empeora ID 26, 35, 42 (de G0 a G1).
- GGT: disminuye 15%. Mejora ID 14, 36, 57, (de G1 a G0). Empeora ID 35, 42, 50 (de G2 a G3).
- FA: disminuye 15%. Mejora ID 23, 44, 48 (de G1 a normal).

En cuanto a la LDH como marcador séricos de la enfermedad (al igual que ocurre con los marcadores tumorales como luego mostramos), tanto de forma basal como tras el ciclo hay más pacientes que la tienen elevada en el grupo de ancianos, esto puede estar justificado porque estos son analizados en un momento más avanzado de su enfermedad. Las diferencias entre jóvenes y ancianos respectivamente son:

- LDH aumentada: basal: 23,68 vs. 25%. Tras el ciclo: 13,15 vs. 25%.
 - En jóvenes disminuye el 10,52%: se normaliza en ID 9, 13, 20, 22; disminuye pero se mantiene elevada en ID 24, 30, 37; aumenta ligeramente, (casi igual) en ID 40, 46 (el que mayor cifra presenta es ID24)
 - En ancianos: se mantienen los 5 individuos con cifras elevadas.

El resto de toxicidades, no relacionadas con el perfil hematológico ni hepático, son en general más frecuentes en el grupo de más edad, sobre todo destaca la diarrea, que tanto la G1 como la G2 es mayor en ancianos, pero la G3 en términos absolutos es un individuo en ambos grupos y también existe una tendencia a la diferenciación estadística en la astenia. En los jóvenes destacan las náuseas y vómitos, que no solo son más frecuentes, sino también de mayor grado. A continuación se detallan las diferencias en la frecuencia de estas toxicidades y los grados, en jóvenes y ancianos respectivamente:

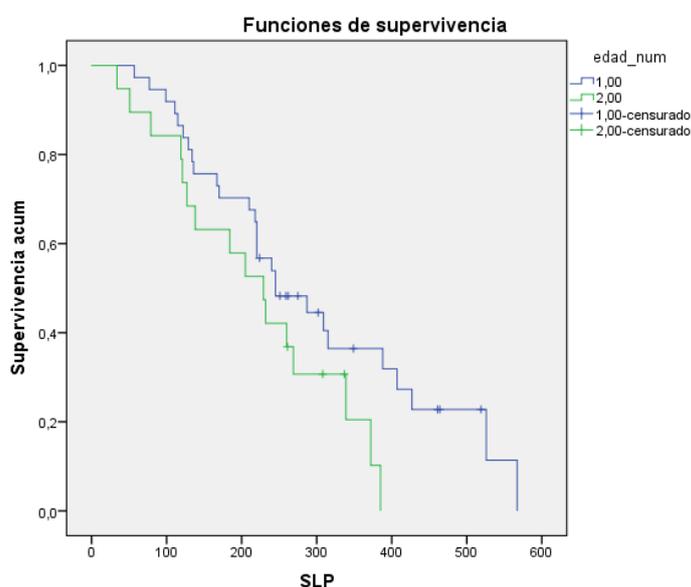
- Diarrea: 34,57 vs. 70% (p = 0,05). G1: 13,15 vs. 40%; G2: 13,15 vs. 15%; G3: 2,63 vs. 5%.
- Náuseas: 28,94 vs. 15% (p = 0,438). G1: 15,78 vs. 15%; G2: 13,15 vs. 0%.
- Vómitos 15,78 vs. 0% (p = 0,090). G1: 10,52 vs. 0%; G2: 5,26 vs. 0%.
- Mucositis: 21,05 vs. 40% (p = 0,125). G1: 21,05 vs. 30%; G2: 0 vs. 10%.
- Síndrome colinérgico G1: 10,52 vs. 0% (p = 0,133).
- Alopecia G1: 5,26 vs. 5% (p = 0,966).
- Astenia: 28,94 vs. 55% (p = 0,052). G1: 13,15 vs 40%; G2: 15,78 vs. 10%; G3: 0 vs. 5%.
- Anorexia: 10,52 vs. 15% (p = 0,619). G1: 5,26 vs. 15%; G2: 5,26 vs. 0%.

En cuanto a la bilirrubina, todos los jóvenes que la tenían elevada inicialmente, la normalizan tras el ciclo, pero aumenta en ID 19, que la tenía normal; en el otro grupo, también es un individuo (ID 48), el que pasa de tenerla normal a elevada. La creatinina se normaliza en todos los individuos, pero el filtrado glomerular continua disminuido en 1 de los 2 ancianos que lo tenían alterado basalmente y de los 5 jóvenes que lo tenían alterado, se normaliza en 2, ID 5 y 47. La albumina solo continua disminuida en un joven, ID 22, en el resto se normaliza.

En cuanto a la tasa de control de enfermedad, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, 89,46% en jóvenes frente a un 75% en ancianos ($p = 0,148$), pero en el grupo de jóvenes más pacientes alcanzan una respuesta parcial, 23,68 vs. 10%. La incidencia de muertes es del 2,60% y del 5% en jóvenes y ancianos, respectivamente. Igualmente los datos de supervivencia y supervivencia libre de progresión son mejores en los jóvenes, pero sin ser la diferencia estadísticamente significativa. En los menores de 70 año, la supervivencia mediana es de 24,8 meses (19,18 – 30,41 meses) y en ancianos de 18,38 meses (12,69 – 24,06 meses) ($p = 0,142$). La supervivencia libre de progresión en jóvenes es de 10,05 meses (8,16 – 11,94 meses) y en ancianos de 7,41 meses (5,62 – 9,19 meses) ($p = 0,094$) (gráfica 6).

Los marcadores tumorales específicos de digestivo, evolucionan de la siguiente manera, en jóvenes y ancianos respectivamente:

- CEA elevado, basal 55,26 vs. 70%. Tras el ciclo, 60,52 vs. 60%
 - Jóvenes: aumenta un 5,26%. De los que tenían elevada, aumenta en ID 7, 9, 10, 28, 40; de los que la tenían normal aumenta en ID 6 y 27.
 - En ancianos: aumenta un 10%, normal a elevada ID 42 y 50.
- CA 19.9 elevado: basal, 44,73 vs 45%. Tras el ciclo, 36,84 vs 50%.



Gráfica 6: Supervivencia libre de progresión.

El análisis de los datos farmacológicos muestra:

- V1 media: 11,98 vs. 12,27 l ($p = 0,312$).
- V2 media: 376,72 vs. 386,15 l ($p = 0,558$).
- CL Irinotecán: 30,25 vs. 32,89 l/h ($p = 0,586$).
- CL SN-38: 1002,27 vs. 980,61 l/h ($p = 0,029$).

- ABC Irinotecán: 10,16 vs. 8,31 mg*h/l ($p = 0,316$) y tampoco hay diferencias cuando lo ajustamos por la dosis ($p = 0,753$).
- ABC SN-38: 0,355 vs. 0,351 mg*h/l ($p = 0,289$), y tras ajustarlo por la dosis continua sin haber diferencias ($p = 0,515$).
- IB: 5,17 vs. 4,51 μ ($p = 0,204$), y tras ajustar por la dosis continua sin haber diferencias ($p = 0,701$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,39 vs. 2,81 μ *h/l ($p = 0,021$).

En este análisis, hay que destacar que la media del aclaramiento de SN-38 de los hombres es significativamente superior, lo que conlleva a que el área bajo la curva del SN-38G ajustado por la dosis sea superior en el grupo de ancianos, ya que la en este grupo predominan los varones.

No hay diferencias en la medición de la α ácido glicoproteína, con un valor medio de 90,91 g/dl en jóvenes, frente a 95,18 g/dl en ancianos ($p = 0,334$).

En cuanto al estudio del genotipo de UGT1A1, no hay diferencias significativas entre los 3 tipos ($p = 0,253$), y tampoco si agrupamos los que tienen algún alelo*28 frente a los que no ($p = 0,832$); ni si comparamos los homocigotos *28/28 frente al resto de la población ($p = 0,320$). A continuación la elación en jóvenes y ancianos:

- UGT1A1*/1: 42,10 vs. 45%.
- UGT1A1*1/28: 47,36 vs. 35%.
- UGT1A1*28/28: 10,52 vs. 20%.

5.2.3 ÁREA DE SUPERFICIE CORPORAL (ASC)

El peso es un tema de debate habitual a la hora de calcular la dosis de los fármacos. Su importancia radica en que un bajo peso suele ir ligado a un peor estado general y por consiguiente a una peor tolerancia al tratamiento. Para el análisis de nuestra población, y según los datos de la literatura, establecemos los siguientes puntos de corte en el área de superficie corporal: en hombres 1,9 m² y en mujeres 1,7 m².

El 43,10% de los pacientes de la población presentan el área de superficie corporal por debajo del límite, frente al 56,89% que lo tienen normal. La distribución por sexos es similar, de los que lo tienen bajo, el 76% son hombres y el 24% mujeres. Tampoco hay diferencias en la edad media, 63,52 años (40 años (ID 24)- 79 años (ID 18 y 50)) en el grupo de pacientes con bajo ASC, frente a 64,59 años en los que tienen un valor normal o elevado (46 años (ID 31 y 37)- 83 años (ID 54)).

El PS es ligeramente peor en los pacientes con el área de superficie corporal disminuido como es esperable: PS 0- 1: 88 vs. 96,96%; PS 2: 8 vs. 3,03% y PS 3: 4 vs. 0%, pero no supone una diferencia significativa ($p = 0,182$). Dentro del primer grupo, los 3 individuos que no tienen PS 0 o 1 son hombres, dos de ellos solo tienen el área de superficie corporal ligeramente disminuido (1.82 y 1.89 m² respectivamente), pero uno de los que tiene PS 2 es el hombre con menor valor (1.5 m²).

En cuanto a los hábitos tóxicos, destaca un porcentaje mucho mayor de fumadores en el primer grupo, 24 vs. 3,03% ($p = 0,015$); pero el hábito enólico es similar en ambos grupos, 44 vs. 42,42% ($p = 0,904$).

En la incidencia de comorbilidad no hay grandes diferencias entre ambos grupos el 64% y el 75,75% ($p = 0,330$) en el grupo con un valor bajo y normal respectivamente. También el uso de otras medicaciones concomitantes es similar, el 76% y el 87,09%, respectivamente ($p = 0,502$).

En el primer grupo, en el 64% el tumor primario asienta en el colon y en el 36% en el recto, mientras que en el grupo con una superficie corporal normal el 67,75% y el 32,25% lo presentan en colon y recto respectivamente. Tampoco existen diferencias en la tasa de resección del mismo, 80% y 87,87% respectivamente ($p = 0,412$). La frecuencia de la mutación del gen RAS no difiere entre ambos grupos, 40 vs. 48,48% ($p = 0,520$).

El valor de la superficie corporal tampoco influye en la localización de las metástasis. No existen diferencias entre los que solo tienen metástasis hepáticas, los que tienen afectación visceral (incluyendo afectación hepática), y los que la afectación metastásica es exclusivamente no visceral ($p = 0,385$); esta similitud se mantiene si los dividimos entre los que tienen afectación visceral frente a los que no ($p = 0,265$). Centrándonos en la afectación hepática, la frecuencia de metástasis hepáticas es mayor en el grupo con baja superficie corporal, el 72%, frente al 63,63% de los que tienen un valor normal o elevado, diferencia no significativa ($p = 0,502$) lo que justifica parcialmente que tengan más alterado el perfil hepático como luego mostraremos. Pero la frecuencia de las técnicas locales a este nivel es mayor en el segundo grupo (diferencia no significativa, $p = 0,746$); esto puede ser debido a que es más frecuentes que los pacientes desnutridos no sean operables, aunque si quirúrgicos, y a su vez justifica el mejor perfil hepático en este segundo grupo; resección hepática 72 vs. 63,63%; radiofrecuencia 32 vs. 36,36% y drenaje hepático 5 vs. 0% respectivamente.

No existen diferencias significativas en la frecuencia de los tratamientos recibidos previamente. El 88% de los pacientes con baja área de superficie corporal habían recibido quimioterapia previamente y el 28% radioterapia, mientras que en el segundo grupo el 81,81% y el 15,15% respectivamente. Ambos tratamientos en concomitancia habían sido administrados en el 28% y 9,09% de los pacientes en cada grupo respectivamente. En régimen de adyuvancia lo habían recibido el 28% y el 36,36% respectivamente ($p = 0,502$). Es frecuente que un paciente con bajo peso impresione de ser frágil, y ello conlleve una actitud más conservadora, lo que queda reflejado por el menor uso de anticuerpos en este grupo, el 68% frente al 84,84%, aunque esta diferencia no es significativa ($p = 0,128$) y en una mayor frecuencia en la disminución de dosis, 32% en el primer grupo, frente al 27,27% en el segundo. Reflejo de esto, es que la dosis media administrada en estos pacientes también es menor 267,37 mg frente a 302,23 mg.

Es importante detallar en el momento en el que son analizados, ya que esto influye tanto en las características basales, como en la toxicidad potencial. Del grupo con área de superficie corporal normal, son más los analizados en primera línea, 24 vs. 33,33% ($p = 0,439$), sin embargo son menos los analizados durante el primer ciclo, 60 vs. 48,48% ($p = 0,384$). Aunque todo esto no suponga que haya diferencias estadísticamente significativas, sí que vemos que los pacientes con baja superficie corporal habían recibido más tratamientos previos, y además son analizados más individuos en líneas posteriores.

Como es de esperar, y aunque las diferencias no sean estadísticamente significativas, presenta más alteraciones basales el grupo de pacientes con valor bajo del área de superficie corporal, como a continuación se detalla:

- Albumina disminuida: 8 vs. 3,03% ($p = 0,397$).
- Bilirrubina elevada: 12 vs. 6,06% ($p = 0,425$).

- Creatinina elevada: 0 vs. 6,06% (p = 0,210) y el filtrado glomerular disminuido 20 vs. 6,06% (p = 0,107).

En el análisis del hemograma, no hay diferencias ni de forma basal, ni tras el ciclo. Inicialmente, y teniendo en cuenta los 4 parámetros conjuntamente (leucocitos, neutrófilos, plaquetas y la hemoglobina), alguno de ellos está por debajo del límite normal en el 68% de los pacientes del primer grupo, frente al 66,66% del grupo con ASC normal (p = 0,915). Pero todos los parámetros están más alterados en el grupo con cifras de superficie corporal normales, salvo la anemia que es mayor en el otro grupo. Tras el ciclo destaca el aumento en la frecuencia de leucopenia en el grupo con baja ASC, aunque tampoco existe una diferencia significativa (p = 0,620) y el de la neutropenia en los pacientes con superficie corporal normal (p = 0,098), así como la plaquetopenia G2. En el grupo con baja ASC, lo único que disminuye ligeramente tras el ciclo, es la incidencia de anemia. En la tabla 18 se detallan las alteraciones en el hemograma basales y tras el ciclo.

	BASAL n (%)		TRAS EL CICLO n (%)	
	BAJO BSA	BSA NORMAL	BAJO BSA	BSA NORMAL
Leucopenia G1	3 (12)	8 (24,24)	8 (32)	8 (24,24)
Leucopenia G2	0	2 (6,06)	2 (8)	2 (6,06)
Neutropenia G1	0	2 (6,06)	3 (12)	9 (27,27)
Neutropenia G2	0	3 (9,09)	2 (8)	2 (6,06)
Plaquetopenia G1	0	3 (9,09)	2 (8)	2 (6,06)
Plaquetopenia G2	0	1 (3,03)	0	2 (6,06)
Anemia G1	17 (68)	16 (48,48)	16 (64)	18 (54,54)
Anemia G2	1 (4)	1 (3,03)	1 (4)	1 (3,03)

Tabla 18: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos $4.5-11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: $2-5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; plaquetas $135-450 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

A continuación se muestran los cambios producidos en la frecuencia y en el grado en ambos grupos:

-Pacientes con baja ASC:

- Leucopenia: aumenta un 28%. Aumenta ID 47 (de G1 a G2); ID 3, 18, 23, 41, 45 y 55 (de G0 a G1); ID 35 (G0 a G2).
- Neutropenia: aumenta un 20%. Aumenta ID 18, 45 y 55 (de G0 a G1); ID 35 y 47 (de G0 a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 8%. Aumenta ID 35 y 49 (de G0 a G1).
- Anemia: disminuye un 4%. Disminuye ID 7, 14, 46 y 47 (de G1 a G0). Aumenta ID 3, 18 y 55 (G0 a G1).

-Pacientes con el área de superficie corporal normal:

- Leucopenia: frecuencia y grado igual, pero varían los individuos en cada grupo. Disminuye ID 16, 28, 32 y 52 (de G1 a G0). Aumenta ID 9, 12, 29 y 34 (de G0 a G1).
- Neutropenia: aumenta un 18,15%. Disminuye ID 28 (de G1 a G0); ID 19 (de G2 a G0); ID 54 (de G2 a G1). Aumenta ID 8, 11, 12, 29, 37, 42 y 52 (de G0 a G1); ID 34 (de G0 a G2).

- Plaquetopenia: frecuencia igual, pero empeora el grado, aumenta ID 19 (de G1 a G2)
- Anemia: aumenta un 6,06%. Disminuye ID 8 y 16 (de G1 a G0). Aumenta ID 9, 15 y 57 (de G0 a G1).

Como ya hemos comentado previamente, en el grupo con el área de superficie corporal disminuida, hay más individuos con metástasis hepáticas, lo que puede contribuir a que tengan un peor perfil hepático, más alteraciones y a esto hay que añadir que han recibido más tratamientos previos, lo que aumenta la posibilidad de toxicidad hepática residual. Inicialmente, la frecuencia de las alteraciones de ALT y AST son similares; la frecuencia de la alteración de la GGT es un poco mayor en el grupo con baja ASC, pero lo que realmente destaca en este grupo es el alto porcentaje de pacientes con la GGT G3 y la elevación de la FA también destaca por haber mucha mayor frecuencia de G2. Sin embargo, no existen diferencias en la frecuencia de colestasis ($p = 0,407$). Tras el ciclo destaca un gran aumento en la alteración de la ALT en el primer grupo; AST disminuye en ambos grupos; aunque disminuye algo la frecuencia, aumenta la severidad en la alteración de la GGT en el grupo con menor superficie corporal; entre los pacientes con superficie corporal normal destaca la disminución en la alteración en la FA, aunque aumenta el porcentaje de G2. Por lo que se produce una mayor mejoría en el grupo de pacientes con el área de superficie corporal normal, destacando una disminución en el patrón de colestasis. En la tabla 19 se describen las alteraciones basales y tras el tratamiento de las enzimas hepáticas.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	BAJO BSA n (%)	BSA NORMAL n (%)	BAJO BSA n (%)	BSA NORMAL n (%)
ALT G1	2 (8)	2 (6,06)	5 (20)	3 (9,09)
AST G1	4 (16)	5 (15,15)	3 (12)	4 (12,12)
AST G2	0	1 (3,03)	0	0
GGT G1	8 (32)	12 (36,36)	6 (24)	8 (24,24)
GGT G2	2 (8)	7 (21,21)	1 (4)	5 (15,15)
GGT G3	6 (24)	1 (3,03)	7 (28)	1 (3,03)
FA G1	8 (32)	11 (33,33)	10 (40)	10 (10,33)
FA G2	4 (16)	2 (6,06)	2 (8)	1 (3,03%)

Tabla 19: Incidencia y grado de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

A continuación se detallan los cambios sucedidos en ambos grupos:

-Grupo con baja ASC:

- ALT: aumenta un 12%. Aumenta ID 30, 35 y 50 (de G0 a G1).
- AST: disminuye un 4%. Disminuye ID 13 (de G1 a G0).
- GGT: disminuye un 8%. Disminuye ID 4 y 14 (de G1 a G0). Aumenta ID 50 (de G2 a G3).
- FA: la frecuencia es la misma, pero disminuye la incidencia de G2, disminuye ID 23 (de G1 a G0); ID 13 y 22 (de G2 a G1). Aumenta ID 7 (de G0 a G1).

-Grupo con ASC normal:

- ALT: aumenta un 3,03%. Disminuye ID 19 (de G1 a G0). Aumenta ID 16 y 42 (de G0 a G1).

- AST: disminuye un 6,06%. Disminuye ID 19, 37 y 56 (de G1 a G0); ID 21 (de G2 a G1). Aumenta ID 42 (de G0 a G1).
- GGT: disminuye un 18,18%. Disminuye ID 20, 21, 29, 36, 40 y 57 (de G1 a G0); ID 10 y 19 (de G2 a G1).
- FA: disminuye un 9,09%. Disminuye ID 44 y 48 (de G1 a G0); ID 19 (de G2 a G1).

En cuanto a los marcadores séricos de enfermedad, de forma basal la frecuencia de alteraciones es mayor en el grupo con el área de superficie corporal disminuida, pero tras el ciclo la mejoría es mayor en este grupo, y por el contrario aumenta la frecuencia de las alteraciones en el grupo con el ASC adecuado. A continuación se detallan estas anormalidades entre ambos grupos, los que presentan baja superficie corporal y normal respectivamente:

- LDH aumentada: basal, 28 vs. 21,21% ($p = 0,550$) y tras el ciclo, 24 vs. 12,12%. En ambos disminuye la frecuencia, pero más en el grupo con el ASC normal.
 - Bajo ASC: normalizan ID 13 y 22. ID 24 disminuye un 29,34%; ID 30 disminuye un 6,73%; ID 35 disminuye un 7,84%; ID 53 disminuye un 16,11% (sigue elevada). ID 50 aumenta un 78,57% (ya estaba elevada) y en ID 46 que era normal, aumenta un 8,97% (justo un poco mayor al LNS).
 - ASC normal: ID 9, 20, 48 y 58 normalizan el valor de la LDH. ID 37 se mantiene igual de elevada; ID 38 disminuye un 18,44%; ID 40 disminuye un 2,89% (sigue elevada).
- CEA aumentado: basal, 68 vs. 54,54% y tras el ciclo 60 vs. 57,57%.
- CA 19.9 aumentado: basal, 52 vs. 39,39% y tras el ciclo 32 vs. 48,48%.
- Ambos (CEA y CA 19.9) elevados: basal, 44 vs. 36,36% ($p = 0,418$) y tras el ciclo 32 vs. 45,45%.

Analizamos a continuación las toxicidades no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático. En general son más frecuentes en el grupo con el área de superficie corporal normal, como ocurría con las alteraciones en la hematimetría, aunque hay que destacar un gran porcentaje de anorexia en el otro grupo. Es importante mencionar que la diarrea aun siendo ligeramente mayor en el grupo con la superficie corporal disminuida, la severidad de la misma es mayor en el otro grupo y también las náuseas y vómitos son más frecuentes en el grupo con el área normal. Cabría preguntarse si esto es porque con nuestra actitud de ser más conservadores con los pacientes frágiles, administramos más antieméticos y esto conlleva a una disminución en esta toxicidad. Se detalla la frecuencia y los grados de las toxicidades en el grupo con el área de superficie corporal disminuida y normal respectivamente:

- Diarrea: 48 vs. 42,42% ($p = 0,672$). G1: 36 vs. 15,15%; G2: 12 vs. 21,21%; G3: 0 vs. 6,06%.
- Náuseas: 16 vs. 27,27% ($p = 0,443$). G1: 12 vs. 18,18%; G2: 4 vs. 9,09%.
- Vómitos: 4 vs. 15,15% ($p = 0,275$). G1: 4 vs. 12,12%; G2: 0 vs. 3,03%.
- S. colinérgico G1, 4 vs. 12,12% ($p = 0,449$).
- Mucositis: 24 vs. 30,30% ($p = 0,595$). G1: 24 vs. 21,21%; G2: 0 vs. 6,06%.
- Alopecia G1: 0 vs. 9,09% ($p = 0,122$).
- Anorexia: 20 vs. 6,06% ($p = 0,107$). G1: 12 vs. 6,06%; G2: 8 vs. 0%.
- Astenia: 36 vs. 39,39% ($p = 0,792$). G1: 20 vs. 24,24%; G2: 12 vs. 15,15%; G3: 4 vs. 0%.

Al igual que ocurría inicialmente, la hipoalbuminemia continua siendo mayor en el grupo con el área de superficie corporal disminuida, 4 vs. 0%, que puede estar parcialmente relacionado con la mayor incidencia de anorexia. Con la hiperbilirrubinemia ocurre lo contrario, aunque en el grupo con ASC normal mejoraba más el perfil hepático, en este grupo un individuo presenta hiperbilirrubinemia tras el ciclo, distinto al del inicio (ID 19), mientras que en el primer grupo han normalizado todos. La creatinina se normaliza en todos los individuos de ambos grupos, pero el filtrado glomerular continua disminuidos en uno de los tres individuos en el primer grupo y en tres de los cuatro en el grupo con superficie corporal normal.

La tasa de control de enfermedad es mayor en el segundo grupo, 90,9%, frente al 76% en los pacientes con el ASC normal o elevada, aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,120$). Esto era esperable, ya que el estado de desnutrición se ha visto que es un factor de mal pronóstico, y también en este segundo grupo mejora el perfil hepático tras el ciclo, y además se les practica más técnicas locales con intención radical. Es importante destacar que en el grupo con superficie corporal disminuida hay un 8% de muertes frente a ninguna en el otro grupo. Es llamativo que aunque sin ser la diferencia significativa, la supervivencia mediana es ligeramente mejor en el grupo con el ASC disminuida, 23,92 meses (16,52- 31,31 meses) vs. 21,92 meses (16,67- 27,16 meses) ($p = 0,705$). Con la supervivencia libre de progresión ocurre lo contrario, 8,92 meses (7,02- 10,81 meses) vs. 9,10 meses (7,20- 10,99 meses) ($p = 0,859$).

Analizamos a continuación los datos farmacológicos, en los que no se observa ninguna diferencia significativa entre el grupo con baja área de superficie corporal y los que presentan cifras normales:

- V1 medio: 11,96 vs. 12,18 l ($p = 0,817$).
- V2 medio: 366,54 vs. 390,14 l ($p = 0,846$).
- CL irinotecán: 3012 vs. 3195l/h ($p = 0,158$).
- CL SN-38: 967,90 vs. 1015,19 l/h ($p = 0,789$).
- ABC irinotecán: 9,07 vs. 9,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ($p = 0,504$) y tras ajustarlo por la dosis continua sin ser la diferencia significativa ($p = 0,584$).
- ABC SN-38: 0,359 vs. 0,350 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ($p = 0,226$), y tras ajustarlo por la dosis continua sin existir diferencias ($p = 0,292$).
- IB: 4,76 vs. 5,08 ($p = 0,453$), y tras ajustar por la dosis continua sin haber diferencias ($p = 0,357$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,74 vs. 2,38 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ($p = 0,623$).

En la medición de las α glicoproteína ácida tampoco encontramos diferencias entre ambos grupos. En el grupo con baja superficie corporal la media es de 88,87 g/dl frente a 95,81 g/dl en el segundo grupo ($p = 0,207$).

En cuanto al estudio del genotipo de UGT1A1, no hay diferencias significativas entre los tres ($p = 0,318$), tampoco si agrupamos aquellos con algún alelo*28 ($p = 0,137$), ni cuando comparamos los homocigotos *28/28 con el resto ($p = 0,671$). La frecuencia de los genotipos en el grupo con baja área de superficie corporal y normal/ elevada, respectivamente:

- UGT1A1*/1: 32 vs. 51,51%.
- UGT1A1*1/28: 52 vs. 36,36%.
- UGT1A1*28/28: 16 vs. 12,12%.

5.2.4 HÁBITOS TÓXICOS

5.2.4.1 Fumar

El hábito tabáquico es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de cáncer colorrectal entre otras neoplasias, de ahí la importancia de estudiar su influencia. En nuestra muestra hay un desbalance entre ambos grupos, con un menor porcentaje de fumadores, solo el 12,06% fuman frente al 87,93% que no. En el grupo de fumadores todos son hombres, mientras que en el de no fumadores, hay un 27,45% de mujeres, lo cual puede ser un factor de confusión a la hora de interpretar los datos, aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,111$).

La edad media es ligeramente menor en el primer grupo, 62,34 años y 64,25 años entre los no fumadores. Pero los fumadores presentan un peor PS en general: PS 0- 1 un 85,71% vs. 94,11%; PS 2: 0 vs. 5,88% y PS 3: 14,28 vs. 0%, pero no supone una diferencia significativa ($p = 0,411$). En el grupo de fumadores, el 57,14% presenta algún tipo de comorbilidad frente al 72,54% de los no fumadores ($p = 0,401$); tampoco existen diferencias significativas en el uso de otras medicaciones diferentes a las dirigidas contra la enfermedad neoplásica, 85,71 vs. 78,43 ($p = 0,656$). El consumo de alcohol es similar en ambos grupos, 42,85 vs. 41,17%, y en ningún grupo refieren el consumo de otros tóxicos.

Hay una diferencia notable en cuanto a la localización del tumor primario, en el primer grupo predomina el de origen rectal, 71,42%, frente al 27,45% en el grupo de no fumadores (colon: 28,57 vs. 72,54%), $p = 0,022$. El tumor localizado en el recto es más frecuente que dé algún tipo de sintomatología, lo que puede justificar que el tumor primario haya sido resecado en el 57,14% de los pacientes del primer grupo, mientras que en el segundo grupo, solo en el 9,8% ($p = 0,001$). El gen RAS está mutado en el 57,14% de los pacientes del primer grupo, frente al 43,14% de los del segundo ($p = 0,485$).

Al analizar la localización de las metástasis, no existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,249$). Todos los pacientes fumadores tienen metástasis a nivel visceral, frente al 84,31% de los pacientes del segundo grupo, pero esta diferencia no es significativa ($p = 0,259$). Solo el 42,85% de los fumadores presenta metástasis hepáticas, frente al 70,58% de los individuos del segundo grupo ($p = 0,143$). Sin embargo, no hay tanta diferencia en la frecuencia de las técnicas locales realizadas a nivel hepático ($p = 0,861$): resección hepática 28,57 vs. 23,52%; radiofrecuencia 0 vs. 5,88% y drenaje biliar 0 vs. 1,96% en el grupo de fumadores y no fumadores respectivamente.

Es importante destacar la diferencia existente en el momento en el que son analizados, porque esto puede ser un sesgo a la hora de valorar la toxicidad, también puede ser una de las causas de que el grupo de fumadores presente peor PS en general y pueden tener mayor toxicidad acumulada. En el grupo de fumadores todos son analizados en segunda línea o posteriores, mientras que en el segundo grupo el 33,33% son analizados en primera línea ($p = 0,069$), también son más en este último grupo los que son analizados en el primer ciclo de la línea correspondiente de tratamiento, 58,82% frente a un 14,28% en el grupo de fumadores ($p = 0,027$). Además, a este hecho hay que añadir que este primer grupo había recibido más tratamiento previo, aunque esta diferencia no sea significativa:

- Quimioterapia previa 100 vs. 82,35% ($p = 0,227$).
- Radioterapia previa 42,85 vs. 17,64% ($p = 0,123$) (QT- RT concomitante: 42,85 vs. 13,72%).

En régimen de adyuvancia lo habían recibido el 28,57% y el 33,33% en fumadores y no fumadores respectivamente ($p = 0,801$).

El resto de alteraciones basales está repartida entre ambos grupos. Destaca un mayor porcentaje de individuos con la superficie corporal disminuida en el grupo de fumadores, 85,71% frente al 41,17% ($p = 0,015$), lo cual puede ir ligado al PS. También en la cohorte de los fumadores hay una mayor incidencia de insuficiencia renal, aunque en este caso la diferencia no es significativa, el 14,28% del primer grupo tienen el filtrado glomerular disminuido, frente al 11,76% del segundo ($p = 0,848$). Sin embargo, en el segundo grupo son más los individuos con hiperbilirrubinemia basal, 0 vs. 9,8% ($p = 0,386$), que puede ser secundario a la mayor incidencia de metástasis hepáticas, y también en este grupo es más frecuente la hipoalbuminemia, 0 vs. 5,88% ($p = 0,510$).

En el momento del análisis, el 71,42% de los pacientes del primer grupo reciben un anticuerpo concomitante al régimen de FOLFIRI, frente al 78,43% en el segundo ($p = 0,677$). Entre los fumadores, un 42,85% precisa disminución de dosis, y un 28,57% son tratados con irinotecán a dosis de 150 mg/m² por ser mayores de 70 años, frente al 23,52% y 5,88% respectivamente del grupo de no fumadores. Todo esto hace que la dosis media administrada sea mayor en el grupo de no fumadores, 272,15mg frente a 289,27 mg. Además el 100% de los no fumadores precisan el uso de antieméticos, frente al 78,43% de los no fumadores, diferencia no significativa ($p = 0,172$), y que como luego veremos tampoco influye en la frecuencia de náuseas y/o vómitos.

El hábito tabáquico conlleva una menor oxigenación sanguínea y mayor incidencia de anemia, hecho que queda reflejado en la muestra, ya que en el análisis basal, al analizar conjuntamente la leucopenia, neutropenia, trombopenia y la anemia vemos una mayor incidencia en el grupo de fumadores, 100 vs. 62,74% ($p = 0,049$); y al analizar estos parámetros por separado vemos que la diferencia viene de la mano de la anemia, que la presentan el 100% de los pacientes del primer grupo, frente al 50,08% de los pacientes no fumadores ($p = 0,022$). El resto de valores están más alterados y son de mayor grado en el grupo de no fumadores. Tras el ciclo de tratamiento se pierde la diferencia estadísticamente significativa en la anemia y destaca el aumento de plaquetopenia en el primer grupo (en números absolutos es un individuo, ID49), mientras que la distribución del resto de parámetros continua siendo similar a la basal. En el segundo grupo aumenta la frecuencia de todas las alteraciones, y sobre todo destaca la leucopenia (aumento del 15,65%) y la neutropenia (aumento del 23,53%). En la tabla 20 se recoge la evolución de los distintos parámetros del hemograma en ambos grupos.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	FUMAR n (%)	NO FUMAR n (%)	FUMAR n (%)	NO FUMAR n (%)
Leucopenia G1	1 (14,28)	9 (17,64)	2 (28,57)	15 (29,41)
Leucopenia G2	0	2 (3,92)	0	4 (7,84)
Neutropenia G1	0	2 (3,92)	0	12 (23,52)
Neutropenia G2	0	2 (3,92)	0	4 (7,84)
Trombopenia G1	0	2 (3,92)	1 (14,28)	3 (5,88)
Trombopenia G2	0	2 (3,92)	0	2 (3,92)
Anemia G1	7 (100)	24 (47,05)	7 (100)	28 (54,9)
Anemia G2	0	1 (3,03)	0	2 (3,92)

Tabla 20: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 10³/μL; Neutrófilos: 2-510³/μL; plaquetas 135-450 10³/μL; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

Detalle de la evolución de la hematimetría en ambos grupos:

-En el grupo de fumadores:

- Leucopenia: aumenta un 14,29%. ID 41 aumenta de G0 a G1.
- Neutropenia: sin cambios ni en el grado ni en la frecuencia.
- Plaquetopenia: aumenta un 14,28%. ID 49 aumenta de G0 a G1.
- Anemia: mismo grado y frecuencia.

-En el grupo de no fumadores:

- Leucopenia: aumenta un 15,65%. Disminuye ID 13, 28 y 52 (de G1 a G0). Aumenta ID 47 (de G1 a G2); ID 3, 8, 9, 12, 18, 23, 29, 34, 45 y 55 (de G0 a G1); ID 35 (de G0a G2).
- Neutropenia: aumenta un 23,53%. Disminuye ID 28 (de G1 a G0); ID 19 (de G2 a G0); ID 54 (de G2 a G1). Aumenta ID 8, 11, 12, 18, 29, 37, 45, 52 y 55 (de G0 a G1); ID 32, 34, 35 y 47 (de G0 a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 1,96%. Aumenta ID 35 (de G0 a G1).
- Anemia: aumenta un 7,84%. Disminuye ID 7, 16, 38 y 47 (de G1 a G0). Aumenta ID 1, 3, 8, 9, 15, 18 y 57 (de G0 a G1); ID 19 (de G0 a G2).

Como ya hemos comentado, más individuos en el segundo grupo presentan metástasis hepáticas, sin embargo la incidencia de colestasis basal es ligeramente mayor en el primer grupo, 42,85% frente al 37,25% del segundo grupo, diferencia no significativa ($p = 0,775$); pero el patrón de citolisis es más frecuente en el primer grupo (ALT y AST más alterado en el grupo de no fumadores). Tras el ciclo aumenta la alteración en la ALT en ambos, más en fumadores; la frecuencia de la elevación de la AST continúa siendo mayor en los no fumadores y el patrón de colestasis mejora en grado en los fumadores y también disminuye la frecuencia, aunque continua siendo más frecuente. En el grupo de no fumadores disminuyen todos los parámetros, excepto la frecuencia en la alteración de ALT que aumenta a costa de G1. En la tabla 21 se detalla la evolución de todos los parámetros en ambos grupos antes y tras el ciclo.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	FUMAR n (%)	NO FUMAR n (%)	FUMAR n (%)	NO FUMAR n (%)
ALT G1	0	3 (5,88)	1 (14,28)	7 (13,72)
AST G1	0	9 (17,64)	0	7 (13,72)
AST G2	0	1 (1,96)	0	0
GGT G1	3 (42,85)	17 (33,37)	2 (28,57)	12 (23,52)
GGT G2	0	9 (17,64)	2 (28,57)	6 (11,76)
GGT G3	2 (28,57)	5 (9,8)	0	6 (11,76)
FA G1	2 (28,57)	17 (33,33)	1 (14,28)	19 (37,25)
FA G2	1 (14,28)	5 (9,8)	1 (14,28)	2 (3,93)

Tabla 21: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

Detallados ambos grupos:

-En el grupo de fumadores:

- ALT: aumenta un 14,28%. ID 24 aumenta (de G0 a G1).
- AST: ningún individuo ni antes ni tras el ciclo.
- GGT: disminuye un 14,28%. Disminuye ID 14 (de G1 a G0).
- FA: disminuye un 14,28%. ID 44 disminuye (De G1 a G0).

-En el grupo de no fumadores:

- ALT: aumenta un 7,84%. Disminuye ID 19 (de G1 a G0). Aumenta ID 16, 30, 35, 42 y 50 (de G0 a G1).
- AST: disminuye un 5,88%. Disminuye ID 13, 19, 37 y 56 (de G1 a G0); ID 21 (de G2 a G1). Aumenta ID 42 (de G0 a G1).
- GGT: disminuye un 13,73%. Disminuye ID 4, 21, 29, 36, 40 y 57 (de G1 a G0); ID 10 y 19 (de G2 a G1). Aumenta ID 50 (de G2 a G3).
- FA: disminuye un 5,88%. Disminuye ID 23 y 48 (de G1 a G0); ID 13, 19 y 22 (de G2 a G1). Aumenta ID 7 (de G0 a G1).

En cuanto a los marcadores séricos de enfermedad, no existen diferencias significativas. La LDH basalmente esta elevada en el 14,28% de los fumadores, frente al 25,49% en el grupo de no fumadores ($p=0,516$) y tras el ciclo está elevada en el 14.28% y 17.64% respectivamente; aunque el porcentaje de individuos que la tienen elevada tras el ciclo sigue siendo mayor en el grupo de no fumadores, en este grupo el porcentaje que la normaliza también es mayor:

- Fumadores: ID 24 disminuye un 29,34%
- No fumadores: ID 9, 13, 20, 22, 48 y 58 normalizan. ID 30 disminuye un 6,73%; ID 35 disminuye un 7,84%; ID 38 disminuye un 18,44%; ID 40 disminuye un 2,89%; ID 46 disminuye un 26,72%; ID 53 disminuye un 16,11% (sigue elevada). ID 50 aumenta un 78,57%; ID 57 aumenta un 9,28% (basal normal). ID 37 se mantiene igual de elevada.

Tampoco existen diferencias significativas en la frecuencia en la que los marcadores tumorales específicos de digestivo están elevados ($p = 0,775$); pero tras el ciclo hay una mayor disminución en el grupo de fumadores. En este análisis hay que tener en cuenta que el tabaco altera los marcadores tumorales por sí solo. A continuación la comparación de la frecuencia de elevación de los marcadores tumorales en fumadores y no fumadores respectivamente, antes y tras el ciclo:

- CEA: 57,1 vs. 67,74% y tras el ciclo 28,57 vs. 67,74%.
- CA 19.9: 42,85 vs. 39,21% y tras el ciclo 14,28 vs. 45,09%.
- Ambos: 28,57 vs. 39,21 y tras el ciclo 14,28 vs. 43,13%.

En el resto de toxicidades no relacionadas con el perfil hematológico ni hepático no existen diferencias significativas, pero en general la incidencia es mayor en el grupo de no fumadores. Es de destacar la ausencia de náuseas y vómitos en el grupo de fumadores y en este grupo también destaca que aunque la frecuencia de astenia es menor, el grado es mayor y también la alta incidencia de anorexia, lo cual se relaciona con que en este grupo hay más individuos con

superficie corporal disminuida como ya hemos comentado. La frecuencia de diarrea es similar, pero destaca en el grupo de fumadores la alta incidencia de G2. En la tabla 22 se detalla la incidencia y los grados de las toxicidades.

	Total %	G1 %	G2 %	G3 %	p
Diarrea	42,85 vs. 45,09	14,28 vs. 31,37	28,57 vs. 9,8	0 vs. 3,92	0,911
Nauseas	0 vs. 25,49	0 vs. 17,64	0 vs. 7,84	0	0,150
Vómitos	0 vs. 11,76	0 vs. 7,84	0 vs. 3,92	0	0,386
S. colinérgico	0 vs. 7,84	0 vs. 7,84	0	0	0,443
Mucositis	28,57 vs. 27,45	28,57 vs. 23,52	0 vs. 3,92	0	0,950
Alopecia	0 vs. 5,88	0 vs. 5,88	0	0	0,510
Anorexia:	28,57 vs. 9,8	28,57 vs. 3,92	0 vs. 5,88	0	0,153
Astenia	28,57 vs. 39,21	0 vs. 25,49	14,28 vs. 13,72	14,28 vs. 0	0,586

Tabla 22: incidencia y grado (G) de las toxicidades no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático. p= significación estadística.

El resto de las alteraciones mejoran en ambos grupos: persiste 1,96% de hipoalbuminemia en el segundo grupo, ninguno entre los fumadores, y 3,92% con hiperbilirrubinemia entre los no fumadores (ninguno en la cohorte de fumadores). La creatinina se normaliza en todos, y el filtrado glomerular se normaliza en tres individuos del segundo grupo.

No existen diferencias significativas en la eficacia del tratamiento. La tasa de control de la enfermedad es del 71,42 vs. 82,26% en fumadores y no fumadores respectivamente ($p = 0,309$), pero en los fumadores hay mayor tasa de respuestas: respuesta parcial en el 28,57% y 17,64% en fumadores y no fumadores respectivamente y enfermedad estable en el 42,85% y 68,62% respectivamente. En ambos grupos fallece un individuo (14,28 vs. 1,96%). Tanto la supervivencia como la supervivencia libre de progresión son ligeramente mayor en el segundo grupo, pero sin existir diferencias significativas:

- SVM: 21,21 (8,13- 34,29 meses) vs. 22,47 (18,03- 26,91 meses) meses ($p = 0,755$).
- SLP: 7,5 (4,39- 10,61 meses) vs. 9,20 (7,71- 10,64 meses) meses ($p = 0,947$).

A continuación detallamos los datos farmacocinéticos, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (fumadores y no fumadores respetivamente)

- V1 medio: 12,08 vs. 12,11 l ($p = 0,445$).
- V2 medio: 388,73 vs. 378,73 l ($p = 0,161$).
- CL Irinotecán: 31,93 vs. 31,05 l/h ($p = 0,680$).
- CL SN-38: 1019,61 vs. 991,40 l/h ($p = 0,589$).
- ABC irinotecán: 8,68 vs. 9,64 mg*h/l ($p = 0,627$) y tras el ajuste de dosis continua sin haber diferencias significativas ($p = 0,544$).
- ABC SN-38: 0,30 vs. 0,36 mg*h/l ($p = 0,735$), y tras ajustarlo por la dosis tampoco existen diferencias ($p = 0,546$).
- IB: 4,01 vs. 5,07 μg ($p = 0,833$), y tras ajustar por la dosis tampoco hay diferencia ($p = 0,349$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,65 vs. 2,52 $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ ($p = 0,530$).

En el estudio de la $\alpha 1$ glicoproteína ácida tampoco existen diferencias, como ocurría con la albumina. El valor medio en el grupo de fumadores es de 91.18 g/dl y de 92.24 g/dl en el de no fumadores ($p = 0.933$).

En cuanto al estudio del genotipo de UGT1A1, no existen diferencias significativas ni al separar los tres genotipos ($p = 0,645$), ni al comparar los que tienen algún alelo*28 frente a los que no ($p = 0,408$), ni si enfrentamos los homocigotos para el alelo *28 con el resto de la población ($p = 0,968$):

- UGT1A1*/1: 28,57 vs. 45,09%.
- UGT1A1*1/28: 57,14 vs. 41,17%.
- UGT1A1*28/28: 14,28 vs. 13,72%.

5.2.4.2 [Consumo de alcohol](#)

El alcohol es una sustancia tóxica para el hígado, y a su vez puede intervenir en el metabolismo del irinotecán, o compartir algunas enzimas, por lo que también es importante estudiarlo en esta población. Además es otro factor de riesgo para el desarrollo de cáncer.

En nuestra población predominan los pacientes que no consumen alcohol, 56,89% frente al 43,10% que si lo consumen. En el grupo de consumidores, el 96% son hombres, el 60,60% en el de no consumidores, frente al 4% y 39,39% de mujeres respectivamente, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,002$); por lo que puede actuar como factor de confusión a la hora de analizar los resultados. La edad media es algo mayor en el grupo de los no consumidores, 63,32 vs. 64,51 años ($p = 0,729$), y como hemos visto en otros grupos, no hay grandes diferencias en el PS ($p = 0,773$): PS 0- 1: 92 vs. 93,93%; PS 2: 8 vs. 3,03%; PS 3: 0 vs. 3,03%. La incidencia de comorbilidad es similar entre ambos grupos, 64 vs. 75,75%, así como el consumo de otras medicaciones concomitantes, 72 vs. 84,84%, en los que consumen alcohol y no, respectivamente.

La frecuencia del hábito tabáquico es similar en ambas poblaciones, 12% en el grupo que consume alcohol, frente al 12,12% en los que no ($p = 0,989$). El consumo medio de alcohol, medido en unidades de bebida estándar (UBE; cada UBE supone entre 8 y 13 gr de alcohol puro) semana es de 13,37, con un mínimo consumo de 2 UBE (ID 4 y 7) y un máximo de 10 UBE (ID 42).

El 60% de los pacientes que consumen alcohol tienen el tumor primario en el colon (40% en recto), mientras que en el segundo grupo el 72,72% tienen el primario en el colon y el 27,27% en el recto ($p = 0,255$). Habían sido sometidos a resección del tumor primario el 84% de los pacientes en el primer grupo, frente al 84,84% de los del segundo grupo. El 52% de los que consumen alcohol tienen mutación en el gen RAS, frente al 36,36% de los no bebedores ($p = 0,234$).

No hay diferencias en la localización de las metástasis, el 88% del primer grupo tienen afectación visceral metastásica y el 84,84% en el segundo grupo. La frecuencia de metástasis hepáticas también es similar en ambos grupos, 68% en el grupo de consumidores, frente al 66,66% en el de abstemios ($p = 0,915$). Sin embargo, son más pacientes en el segundo grupo los que son sometidos a algún tipo de técnica local en el hígado: resección hepática 16 vs. 30,30%; radiofrecuencia 0 vs. 9,09% y drenaje hepático 4 vs. 0%. Esto puede ser debido a que en el primer grupo el grado de insuficiencia hepática es mayor como veremos a continuación, lo que puede

comprometer el realizar una técnica local a este nivel, y sobre todo la resección, que es donde se observa mayor diferencia; aunque analizando todas las técnicas conjuntamente no existen diferencias significativas en la frecuencia de las mismas entre ambos grupos ($p = 0,375$).

En ambos grupos la frecuencia con la que han recibido algún tratamiento previo es similar, el 80% y el 24% de los pacientes del primer grupo habían recibido quimioterapia y radioterapia respetivamente, frente al 87,87 y el 18,18% del grupo que no consume alcohol. La mayor incidencia de radioterapia en el primer grupo una vez más es debida a la mayor incidencia de tumores de origen rectal. Ambos tratamientos de forma concomitante habían sido administrados en el 24% y 12,12% respectivamente y en régimen de adyuvancia en el 44% y 24.24% respectivamente ($p = 0,112$).

Son más pacientes en el grupo de consumidores los que se analizan en primera línea, 32 vs. 27,27% ($p = 0,695$), y los que son analizados en el primer ciclo de cada línea correspondiente, 68 vs. 42,42%, lo que supone una diferencia destacable ($p = 0,053$). Así, el ser analizados en líneas más precoces y en el primer ciclo favorece que el tratamiento sea más agresivo en este grupo, y también puede ser una razón de que la dosis media administrada sea mayor en estos, 312,22 mg en los que consumen alcohol, frente a 268,25 mg en los que no. En el ciclo del análisis, precisan disminución de dosis el 28% de los pacientes del primer grupo y el 30,30% de los del segundo, y se administra el irinotecán a dosis de 150 mg/m² (mayores de 70 años) al 8% y 9,09% respectivamente. Pero al contrario de lo que ocurre con la dosis, más paciente en el segundo grupo recibe un anticuerpo concomitante con el régimen de FOLFIRI, 72 vs. 81,81% ($p = 0,375$). No existe una diferencia significativa en el uso de antieméticos, 76 vs. 84,84% ($p = 0,395$).

En el resto de las características basales tampoco existen diferencias entre ambos grupos. A continuación se detalla la frecuencia en los consumidores de alcohol y los que no:

- Área de superficie corporal disminuida: 44 vs. 42,42% ($p = 0,904$).
- Albumina disminuida: 0 vs. 9,09% ($p = 0,122$).
- Bilirrubina elevada: 4 vs. 12,12% ($p = 0,275$).
- Creatinina elevada: 4 vs. 0% ($p = 0,098$), y tampoco hay diferencias al calcular el filtrado glomerular: 20 vs. 6,06% ($p = 0,107$).

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	ALCOHOL n (%)	NO ALCOHOL n (%)	ALCOHOL n (%)	NO ALCOHOL n (%)
Leucopenia G1	5 (20)	5 (15,15)	9 (36)	8 (24,24)
Leucopenia G2	1 (4)	1 (3,03)	1 (4)	3 (9,09)
Neutropenia G1	1 (4)	1 (3,03)	4 (16)	8 (24,24)
Neutropenia G2	1 (4)	1 (3,03)	1 (4)	3 (9,09)
Plaquetopenia G1	2 (8)	1 (3,03)	1 (4)	3 (9,09)
Plaquetopenia G2	1 (4)	0	2 (8)	0
Anemia G1	15 (60)	17 (51,51)	17 (68)	16 (48,48)
Anemia G2	1 (20)	1 (3,03)	1 (4)	1 (3,03)

Tabla 23: Incidencia de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 10³/μL; Neutrófilos: 2-510³/μL; plaquetas 135-450 10³/μL; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

En este caso, al contrario de lo que ocurría con el tabaco, el alcohol no produce diferencias significativas a nivel hematológico ni antes ni tras el ciclo. De forma basal, hay más pacientes

con alguna alteración en el grupo de los bebedores; destaca la diferencia en la plaquetopenia, lo que es esperable por menor función hepática en este grupo. Tras el ciclo, salvo la neutropenia que destaca en el segundo grupo, el resto de alteraciones sigue predominando en el grupo que consume alcohol. Lo que más aumenta en ambos grupos es la frecuencia de neutropenia y leucopenia; la plaquetopenia sigue predominando en el grupo bebedores pero con menor diferencia entre ambos grupos y el aumento es mayor en el segundo grupo, pero de menor grado. En la tabla 23 se describe la evolución en todos los parámetros del hemograma en ambos grupos.

Ambos grupos se detallan a continuación:

-En el grupo de consumidores de alcohol:

- Leucopenia: aumenta un 16%. Disminuye ID 16 (de G1 a G0). Aumenta ID 3, 8, 18, 23 y 41 (de G0 a G1).
- Neutropenia: aumenta un 12%. Disminuye ID 19 (de G2 a G0). Aumenta ID 8, 18 y 42 (de G0 a G1); ID 32 (de G0 a G2).
- Plaquetopenia: la misma frecuencia, pero aumenta el grado. Aumenta ID 19 (de G1 a G2).
- Anemia: aumenta un 4%. Disminuye ID 7, 16 (de G1 a G0). Aumenta ID 3, 15, 18 y 57 (de G0 a G1).

-En el grupo que no consume alcohol:

- Leucopenia: aumenta un 14,53%. Disminuye ID 28 y 52 (de G1 a G0). Aumenta ID 47 (de G1 a G2); ID 9, 12, 29, 34, 45 y 55 (de G0 a G1); ID 35 (de G0 a G2).
- Neutropenia: aumenta un 27,27%. Disminuye ID 28 (de G1 a G0); ID 54 (de G2 a G1). Aumenta ID 11,12, 29, 37, 45, 52 y 55 (de G0 a G1); ID 34, 35 y 47 (de G0 a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 6,06%. Aumenta ID 35 y 49 (de G0 a G1).
- Anemia: disminuye un 3,03%. Disminuye ID 14 y 47 (de G1 a G0). Aumenta ID 9 (de G0 a G1).

Como es de esperar, el primer grupo tiene el perfil hepático más alterado tanto antes como tras el ciclo, con mayor incidencia de colestasis, 44 vs. 33,33%, aunque esta diferencia no es significativa ($p = 0,407$). Pero hay que destacar la mayor frecuencia de GGT G3 en el segundo grupo respecto al primero, que persiste tras el ciclo, lo cual podría quedar parcialmente justificado por que estos pacientes habían sido sometidos a más técnicas hepáticas. Sin embargo, tras el ciclo destaca una mayor frecuencia en la alteración de la ALT en no bebedores y también en este grupo son mayores los grados de alteración en la GGT. En el primer grupo solo aumenta, y ligeramente la frecuencia de la elevación de la ALT, el resto de parámetros disminuye, y sobre todo destaca una importante disminución en la alteración de la GGT. Se detalla la evolución de las enzimas hepáticas en la tabla 24.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	ALCOHOL n (%)	NO ALCOHOL n (%)	ALCOHOL n (%)	NO ALCOHOL n (%)
ALT G1	2 (8)	2 (6,06)	3 (12)	5 (15,15)
AST G1	6 (24)	3 (9,09)	5 (20)	2 (6,6)
AST G2	1 (4)	0	0	0
GGT G1	11 (44)	9 (27,27)	9 (36)	5 (15,15)
GGT G2	5 (20)	4 (12,12)	3 (12)	4 (12,12)
GGT G3	2 (8)	5 (15,15)	2 (8)	6 (18,18)
FA G1	9 (36)	10 (30,30)	10 (40)	10 (30,30)
FA G2	3 (12)	3 (9,09)	1 (4)	2 (9,09)

Tabla 24: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

Análisis de los cambios presentados en cada grupo:

-En el grupo de consumidores de alcohol:

- ALT: aumenta un 4%. Disminuye ID 19 (de G1 a G0). Aumenta ID16 y 42 (de G0 a G1).
- AST: disminuye un 8%. Disminuye ID 13, 19 y 56 (de G1 a G0); ID 21 (de G2 a G1). Aumenta ID 42 (de G0 a G2).
- GGT: disminuye un 16%. Disminuye ID 4, 20, 21 y 57 (de G1 a G0); ID 10 y 19 (de G2 a G1).
- FA: disminuye un 4%. Disminuye ID 23 y 44 (de G1 a G0); ID 13 y 19 (de G2 a G1). Aumenta ID 7 (de G0 a G1).

-En el grupo de no consumidores de alcohol:

- ALT: aumenta un 8,94%. Aumenta ID 30, 35 y 50 (de G0 a G1).
- AST: disminuye un 3,03%. Disminuye ID 37 (de G1 a G0).
- GGT: disminuye un 12,12%. Disminuye ID 2, 27, 29, 36, 40, 53 y 58 (de G1 a G0). Aumenta ID 39 (de G1 a G2); ID 50 (de G2 a G3); ID 13, 22, 31 y 33 (de G0 a G1).
- FA: disminuye un 3,03%. Disminuye ID 48 (de G1 a G0); ID 22 (de G2 a G1).

En cuanto a marcadores séricos de la enfermedad, la frecuencia con la que esta elevada la LDH es mayor en el segundo grupo, tanto antes del tratamiento con una tendencia a la significación estadística ($p = 0.060$), como tras el ciclo, pero en ambos grupos hay una disminución importante tras el tratamiento:

- LDH elevada: basal: 12 vs. 33,3% y tras el ciclo: 8 vs. 24,24%:
 - Consumen alcohol: ID 13, 20 normalizan. ID 38 disminuye un 18,44%. ID 57 aumenta un 9,28% (basal normal).
 - No consumidores: ID 9, 22, 48, 58 normalizan. ID 24 disminuye un 29,34%; ID 30 disminuye un 6,73%; ID 35 disminuye un 7,84%; ID 40 disminuye un 2,89%; ID 46 disminuye un 26,72%; ID 53 disminuye un 16,11% (sigue elevada). ID 50 aumenta un 78,57%. ID 37 se mantiene igual de elevada.

La frecuencia con la que están alterados los marcadores tumorales específicos de digestivo es semejante en ambos grupos. En el grupo que consume alcohol, tras el ciclo disminuyen ligeramente, mientras que en el segundo grupo no hay prácticamente variaciones:

- CEA elevado: basal: 56 vs. 66,66% y tras el ciclo: 52 vs. 66,66%.
- CA 19.9 elevado: basal: 52 vs. 42,42% y tras el ciclo: 36 vs. 45,45%.
- Ambos elevados: 40 vs. 42,42% y tras el ciclo 32 vs. 45,45%.

En el resto de las toxicidades, en general hay más alteraciones en el primer grupo. Hay que destacar la incidencia de diarrea que es estadísticamente superior en el grupo que consume alcohol. A continuación la comparación entre consumidores y abstemios:

- Diarrea: 60 vs. 33,33% (p = 0,043). G1: 28 vs. 21,21%; G2: 28 vs. 9,09%; G3: 4 vs. 3,03%.
- Nauseas: 20 vs. 21,21% (p = 0,910). G1:12 vs. 18,18%; G2: 8 vs. 3,03%
- Vómitos: 16 vs. 9,09% (p = 0,425). G1: 8 vs. 9,09%; G2: 8 vs. 0%.
- S. colinérgico G1: 12 vs. 6,06% (p = 0,182).
- Mucositis: 20 vs. 33,33% (p = 0,261).G1: 20 vs. 27,27%; G2: 0 vs. 6,06%.
- Alopecia G1: 8 vs. 3,03% (p = 0,397)
- Anorexia: 16 vs. 9,09% (p = 0,424). G1: 8 vs. 9,09%; G2: 8 vs. 0%.
- Astenia: 36 v. 42,42% (p = 0,792). G1: 24 vs. 21,21%; G2: 12 vs. 18,18%; G3: 0 vs. 3,03%.

La distribución en el resto de alteraciones se mantiene similar al inicio: hipoalbuminemia en el 0% y el 3.3% e hiperbilirrubinemia en el 4% y en el 3.3%, en consumidores y abstemios, respectivamente. La creatinina se normaliza en todos los individuos y el filtrado glomerular en dos del primer grupo y en un paciente del segundo.

En el análisis de la eficacia tampoco se observan diferencias importantes. La tasa de control de la enfermedad es del 88% y del 81,71%, en consumidores y abstemios respectivamente (p = 0,520), siendo la tasa de respuestas ligeramente superior en el primer grupo, respuestas parciales: 24 vs. 15,15%. La incidencia de fallecimientos también es similar en ambos grupos, 4% y 3,03% respectivamente. La supervivencia mediana es de 24,24 meses (14,93- 29,55 meses) en el primer grupo y de 22,98 meses (17,94- 28,02 meses) en los que no consumen alcohol (p = 0,792). La supervivencia libre de progresión es de 8,91meses (6,73- 11,10 meses) y 9,50 meses (7,51-11,49 meses) (p = 0,670) en consumidores y no, respectivamente.

A continuación detallamos los datos del análisis farmacocinético, que al igual que ocurría en el grupo anterior, tampoco en este existen diferencias entre la media de los valores. Únicamente se observa una tendencia a la significación estadística al ajustar el área bajo la curva del SN-38 por la dosis.

- V1 medio: 12,10 vs. 12,07 l (p = 0,851).
- V2 medio: 383,73 vs. 377,12l (p = 0,711).
- CL irinotecán: 31,09 vs. 31,21 l/h (p = 0,997).
- CL SN-38: 999,28 vs. 991,41 l/h (p = 0,291).
- ABC irinotecán: 10,49 vs. 8,79 $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ (p = 0,385) y tras ajustarlo por la dosis continua sin haber diferencias (p = 0,935).

- ABC SN-38: 0,36 vs. 0,34 $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ ($p = 0,387$), y tras ajustarlo por la dosis se observa una tendencia a la significación estadística ($p = 0,084$).
- IB: 5,65 vs. 4,40 μg ($p = 0,660$), y tras ajustar por la dosis continua sin existir una diferencia significativa ($p = 0,169$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,27 vs. 2,74 $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ ($p = 0,146$).

En el análisis de la $\alpha 1$ glicoproteína ácida no hay diferencias a destacar, 96,17 g/dl de media en los que consumen alcohol, frente a 89,22 g/dl en los que no ($p = 0,153$).

En el análisis del genotipo, no se observan diferencias significativas, ni al analizar los tres posibles genotipos por separado ($p = 0,255$) ni al agrupar los que tienen algún alelo*28 y los que no ($p = 0,512$), ni al enfrentar los homocigotos *28/28 con el resto de la población ($p = 0,265$):

- UGT1A1*/1: 48 vs. 39,39%.
- UGT1A1*1/28: 44 vs. 42,42%.
- UGT1A1*28/28: 8 vs. 18,18%.

5.2.5 BILIRRUBINA BASAL

En nuestro estudio, la existencia de hiperbilirrubinemia no constituye un criterio de exclusión, pero aun así, solo 5 individuos (8,26%), tienen la bilirrubina elevada en el momento del análisis. Esta baja incidencia no sorprende, porque lo habitual es que los pacientes con alteración de la bilirrubina también tengan una alteración del perfil hepático que condiciona el poder recibir tratamiento quimioterápico, o va acompañada de un mal estado general. Debido a esta pequeña representación, los resultados hay que integrarlos con cautela.

Tres de los cinco individuos son mujeres, lo que supone una diferencia en el límite de la significación estadística ($p = 0,05$). La media de edad es ligeramente menor en los pacientes que presentan bilirrubina elevada 58,20 vs. 64,67% ($p = 0,090$); esto puede estar condicionado porque en pacientes añosos si además presentan la bilirrubina elevada, son ya varios los condicionantes que limitan el poder administrar quimioterapia. A esto hay que añadir que también tienen mejor PS: PS 0-1: 100 vs. 92,45%; PS 2: 0 vs. 5,66%; PS 3: 0 vs. 1,88%, pero no supone una diferencia significativa ($p = 0,524$). Además, la incidencia de comorbilidad es menor en ellos, 60 vs. 71,60% ($p = 0,583$), aunque usan más medicaciones concomitantes diferentes a las dirigidas contra la neoplasia, 100 vs. 77,35%.

En cuanto a los hábitos tóxicos en el grupo de pacientes con hiperbilirrubinemia no hay fumadores pero el 20% consumen alcohol, mientras que en el otro grupo, el 13,20% son fumadores y 13,20% consumen alcohol.

En todos los pacientes con la bilirrubina elevada el tumor primario asienta en el colon, esto puede ser debido a que la neoplasia de este origen presenta metástasis hepáticas con mayor frecuencia, con la consiguiente alteración potencial de la bilirrubina; el 80% tenían el tumor primario reseado, frente al 84,90% de la otra población ($p = 0,772$). Solo un individuo en el primer grupo tiene el gen RAS mutado, frente al 47,16% de la cohorte de pacientes con cifras de bilirrubina normales ($p = 0,243$).

Reflejo de que las metástasis hepáticas son una de las principales causas potenciales de hiperbilirrubinemia, el 100% de los individuos del grupo con la bilirrubina alterada, las presentan, frente al 64,15% de los individuos con valores normales ($p = 0,103$). Si analizamos la

localización de todas las metástasis en su conjunto, tampoco existen diferencias entre ambos grupos; todos los pacientes del grupo con hiperbilirrubinemia a excepción de uno (ID39 solo tiene afectación hepática), presentan más metástasis viscerales, mientras que en el grupo con cifras normales solo el 13,20% tienen como única afectación visceral el hígado y un 15,09% únicamente afectación metastásica no visceral. Centrándonos en las metástasis hepáticas, en el primer grupo el 40% habían sido sometidos a resección hepática previa frente al 22,64% del segundo, y a radiofrecuencia el 20% y el 3,77% respectivamente, y el único individuo que había precisado la colocación de un drenaje biliar pertenece al grupo con bilirrubina normal (0 vs. 1,8%). No existe una diferencia significativa entre ambos grupos, al valorar la frecuencia de todas estas técnicas locales ($p = 0,450$).

Unas cifras alteradas de bilirrubina basal también podrían ser entre otras causas consecuencia de tratamientos previos, pero esto no se refleja en nuestro grupo, ya que el 80% de los pacientes con la alteración habían recibido quimioterapia, frente al 84,90% del otro grupo. Aunque a esto hay que añadir que ninguno en régimen de adyuvancia. Ningún paciente en el primer grupo habían recibido radioterapia previamente (una explicación a esto es que todos son de origen colónico), y en el segundo la habían recibido el 22,64%.

En cuanto al momento en el son analizados, el 40% del grupo con hiperbilirrubinemia son analizados en primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada, frente al 28,30% (otras líneas 60 vs. 75,47%), $p = 0,583$. Esto, también está condicionado por el hecho de que en primera línea se tiende a usar agentes terapéuticos más potentes, habitualmente con mayor toxicidad potencial, sin embargo en líneas sucesivas en los que la hiperbilirrubinemia también puede estar condicionada por la toxicidad de la quimioterapia previa, la actitud suele ser más conservadora. Así mismo, son analizados en el primer ciclo de cada línea correspondiente el 80% y el 50,94%, respectivamente (otros ciclos 20 vs. 49,05%), $p = 0,213$.

A todos los pacientes con bilirrubina elevada, se les administra algún tipo de anticuerpo concomitante al régimen de quimioterapia, frente al 75,47% en el otro grupo ($p = 0,209$); la bilirrubina no condiciona en general la administración de estos fármacos, salvo valores muy elevados. Además, la dosis media de irinotecán administrada también es mayor en el primer grupo, 304,8 mg y 285,54 mg, respectivamente (también mayor que la población general, 287,2 mg). Estas dos últimas condiciones mencionadas, pueden ser reflejo de que la intención es usar más agentes con actividad potencial.

Con los datos hasta ahora expuestos, vemos que estos 5 individuos son muy seleccionados, es decir cuentan con características favorables para poder recibir quimioterapia, como son el hecho de que son más jóvenes, con mejor PS, menos comorbilidad y además son más los analizados en primera línea, todo esto a su vez como ya hemos comentado conlleva a una actitud terapéutica potencialmente más potente, recibiendo todos el irinotecán a dosis de 180 mg/m² junto con un anticuerpo. En el grupo con bilirrubina normal el 26,41% precisan disminución de dosis.

Por otro lado, el resto de características basales, no hematológicas y no relacionadas con la función hepática, están más alteradas en los pacientes con hiperbilirrubinemia, aunque sin existir diferencias significativas entre ambos grupos, como a continuación detallamos (grupo con hiperbilirrubinemia y con bilirrubina normal, respectivamente):

- Área de superficie corporal disminuida: 60 vs. 41,5% ($p = 0,425$).
- Albumina disminuida: 20 vs. 3,77% ($p = 0,117$).

- Creatinina elevada: 0 vs. 3,77% ($p = 0,625$); disminución del filtrado glomerular: 0 vs. 13,20% ($p = 0,386$).

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	BIL. ALTA n (%)	BIL.NORMAL n (%)	BIL.ALTA n (%)	BIL.NORMAL n (%)
Leucopenia G1	1 (20)	9 (16,98)	3 (60)	24,52%
Leucopenia G2	0%	2 (3,77)	0	7,54%
Neutropenia G1	0	2 (3,77)	1 (20)	16,98%
Neutropenia G2	0	2 (3,77)	1 (20)	3,77%
Plaquetopenia G1	0	3 (5,66)	0	7,54%
Plaquetopenia G2	0	1 (1,88)	0	3,77%
Anemia G1	1 (20)	34 (64,15)	2 (40)	62,26%
Anemia G2	1 (20)	1 (1,88)	1 (20)	1,88%

Tabla 25: Incidencia y grado de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos $4.5-11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: $2-5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; plaquetas $135-450 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl. BIL= bilirrubina.

En el perfil hematológico no existen diferencias significativas entre ambos grupos ni en el análisis basal ni al realizarlo tras el ciclo. Inicialmente, agrupando la incidencia de leucopenia, neutropenia, trombopenia y anemia no hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,175$), aunque si hay más alteraciones en el primer grupo. Tras el ciclo destaca un aumento en la leucopenia y neutropenia en el grupo con la bilirrubina elevada, aunque esto no es estadísticamente significativo, $p = 0,175$ y $p = 0,427$ respectivamente. La frecuencia de la anemia prácticamente se iguala entre ambos grupos, debido a un aumento importante, del 20%, en el primer grupo ($p = 0,627$). En el segundo grupo, también aumenta la frecuencia de leucopenia y neutropenia, todo a costa de G1; la frecuencia de la alteración en las plaquetas y en la hemoglobina se mantiene similar. En la tabla 25 se describe la frecuencia y el grado de estas alteraciones. Es importante destacar que en el grupo con la bilirrubina elevada, a pesar de presentar más alteración en el perfil hepático, no existe plaquetopenia basal ni posterior, lo que indica que la función hepática de estos pacientes no está demasiado comprometida.

Detalle de la evolución del hemograma en ambos grupos:

-En el grupo con bilirrubina elevada:

- Leucopenia: aumenta un 40%. Aumenta ID 34 y 55 (de normal a G1).
- Neutropenia: aumenta un 40%. Aumenta ID 55 (de normal a G1) e ID 34 (de normal a G2).
- Plaquetopenia: igual frecuencia, 0%.
- Anemia: aumenta un 20% (a costa de G1). Aumenta ID 10 (de normal a G1).

-En el grupo con bilirrubina normal:

- Leucopenia: aumenta un 11,32% (a costa de G1). Aumenta ID 47 (de G1 a G2); ID 3, 8, 9, 12, 23, 29, 41 y 45 (de normal a G1); ID 35 (de normal a G2). Normaliza (de G1 a normal) ID 16, 28 y 52.
- Neutropenia: aumenta un 13,21% (a costa de G1). Disminuye ID 28 (de G1 a normal); ID 19 (de G2 a G1); ID 54 (de G2 a G1). Aumenta ID 8, 12, 29, 37, 42, 45 y 47 (de normal de G1); ID 32 y 35 (de normal a G2).

- Plaquetopenia: aumenta un 3,79% (a costa de G1). Aumenta ID 19 (de G1 a G2); ID 35 y 49 (de normal a G1).
- Anemia: disminuye un 1,88%. Disminuye ID 7, 14, 16, 28, 29, 31 y 47 (de G1 a normal). Aumenta ID 3, 7, 15, 18, 19 y 57 (de normal a G1).

A continuación analizamos las alteraciones del perfil hepático, y su evolución. Como ya se ha comentado previamente, la mayor frecuencia de metástasis hepáticas en el primer grupo provoca más alteraciones de todos los parámetros a nivel hepático. El 60% presentan patrón de colestasis de forma basal, frente al 35,84% en el segundo grupo ($p = 0,287$), y tras el ciclo disminuye en el segundo grupo, sobre todo por una disminución considerable en la frecuencia de la alteración de la GGT, pero no en el primero. En el primer grupo, es importante destacar que desaparece la afectación G3 de la GGT. En la tabla 26 se detallan las alteraciones basales y tras el ciclo de las enzimas hepáticas.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	BIL. ELEVADA n (%)	BIL. NORMAL n (%)	BIL. ELVADA n (%)	BIL. NORMAL n (%)
ALT G1	1 (20)	3 (5,66)	2 (40)	5 (9,43)
AST G1	1 (20)	8 (15,09)	1 (20)	6 (11,32)
AST 2	0	1 (1,88)	0	0
GGT G1	1 (20)	19 (35,84)	2 (40)	11 (20,75)
GGT G2	2 (40)	7 (13,20)	2 (40)	4 (7,54)
GGT G3	1 (20)	6 (11,32)	0	7 (13,20)
FA G1	2 (40)	17 (32,07)	2 (40)	18 (33,96)
FA G2	1 (20)	5 (9,43)	1 (20)	2 (3,77)

Tabla 26: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L. BIL= bilirrubina.

Detallado por grupos la evolución de las alteraciones en el perfil hepático:

-En el grupo con bilirrubina elevada:

- ALT: aumenta un 20%. Aumenta ID 30 (de normal a G1).
- AST: sin cambios.
- GGT: no cambia la frecuencia, pero si la frecuencia de alteración de cada grado. Disminuye ID 10 (de G2 a G1) e ID 55 (de G3 a G2).
- FA: sin cambios.

-En el grupo con bilirrubina normal:

- ALT: aumenta un 3,77%. Disminuye ID 19 y 24 (de G1 a normal). Aumenta ID 16, 35, 42 y 50 (de normal a G1).
- AST: disminuye un 5,66% (desaparece G2). Disminuye ID 13, 19, 37 y 56 (de G1 a normal); ID 21 (de G2 a G1). Aumenta ID 42 (de normal a G1).
- GGT: disminuye un 18,87% (pero aumenta G3). Disminuye ID 4, 5, 7, 14, 20, 21, 29, 36, 40, 44 y 57 (de G1 a normal); ID 19 y 28 (de G2 a G1). Aumenta ID 50 (de G2 a G3); ID 43 (de normal a G1).

- FA: disminuye un 3,77% (a costa de G2). Disminuye ID 23, 44, 48 y 57 (de G1 a normal); ID 13, 19 y 22 (de G2 a G1). Aumenta ID 7 y 52 (de normal a G1).

En cuanto a los marcadores séricos de enfermedad, la LDH inicialmente está elevada en más individuos en el grupo con bilirrubina normal, 20 vs. 54,52% ($p = 0,821$), sin embargo, tras el ciclo hay una gran disminución en este grupo, mientras que se mantiene sin cambios en el primer grupo, 20 vs. 16,98%. En cuanto a los marcadores tumorales de digestivo, básicamente tampoco existen diferencias significativas entre ambos ($p = 0,387$); tras el ciclo disminuyen en el grupo con bilirrubina normal, mientras que en el otro incluso aumentan, por lo que en conjunto vemos que la respuesta bioquímica es mayor en el grupo de bilirrubina normal.

El resto de toxicidades presentadas, no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático, son en general más frecuentes en el grupo de bilirrubina normal (salvo la mucositis y la anorexia), y además de mayor grado. Hay que destacar una diferencia significativa en la frecuencia de diarrea, siendo esta mucho mayor en el segundo grupo, al contrario de lo que ocurre con la anorexia, que predomina en el grupo con bilirrubina elevada. A continuación se detalla la incidencia presentada en el grupo con hiperbilirrubinemia y en el que presenta valores normales de bilirrubina:

- Diarrea: 0 vs. 49,05% ($p = 0,035$). G1: 0 vs. 26,41%; G2: 0 vs. 18,86%; G3: 0 vs. 3,77%.
- Náuseas: 0 vs. 22,64% ($p = 0,232$). G1: 0 vs. 16,98%; G2: 0 vs. 5,66%.
- Vómitos: 0 vs. 9,43% ($p = 0,472$). G1: 0 vs. 7,54%; G2: 0 vs. 1,88%.
- S. colinérgico G1: 0 vs. 7,54% ($p = 0,524$).
- Mucositis: 40 vs. 26,41% ($p = 0,516$). G1: 40 vs. 24,52%; G2: 0 vs. 3,77%.
- Alopecia G1: 0 vs. 5,66% ($p = 0,585$).
- Anorexia: 40 vs. 9,43% ($p = 0,045$). G1: 40 vs. 5,66%; G2: 0 vs. 3,77%.
- Astenia: 20 vs. 39,62% ($p = 0,387$). G1: 20 vs. 22,64%; G2: 0 vs. 15,09%; G3: 0 vs. 1,88%.

La hipoalbuminemia, que inicialmente predominaba en los individuos con hiperbilirrubinemia, tras el ciclo se normaliza en todos estos y continúa elevada en el 1,88% del segundo grupo (ID 22, que también la tiene disminuida básicamente). La creatinina se normaliza en todos y el filtrado glomerular se normaliza en tres de los siete individuos que lo tenían disminuido en el grupo con bilirrubina normal.

En cuanto a la eficacia es destacable que todos los individuos con cifras de bilirrubina elevada presentan algún grado de control de la enfermedad. La tasa de control de enfermedad es del 100% en este primer grupo, frente al 83,01% en el segundo grupo ($p = 0,316$). En el segundo grupo un 13,20% presenta enfermedad en progresión y un 3,77% fallece. Con estos datos una vez más, parece que los 5 individuos con hiperbilirrubinemia son muy seleccionados y también estos datos pueden ser el resultado de un tratamiento más agresivo y además presentan menor toxicidad, lo cual puede condicionar que no se haya precisado disminuciones de dosis ni retrasos de ciclos en este colectivo.

La supervivencia mediana es mayor en el primer grupo, aunque la diferencia no es significativa, 20,51 vs. 23,03 meses ($p = 0,778$). Con la supervivencia libre de progresión ocurre lo contrario, 10,03 vs. 9,19 meses ($p = 0,876$). Análisis detallado de estos datos:

- Bilirrubina elevada: SVM: 23,03 meses (18,35- 27,70 meses); SLP: 9,18 meses (7,61- 10,78 meses).

- Bilirrubina normal: SVM: 20,51 meses (8,36- 32,66 meses); SLP: 10,03 (5,10- 1,96 meses).
 - En el segundo grupo esta cifra está parcialmente sesgada por 3 individuos: ID 5 que fallece con una supervivencia de 71 días; ID 34 que también fallece tras 34 días, e ID 24, que tiene una supervivencia de 73 días, aunque fallece tras el análisis inicial, y es uno de los que progresa con el tratamiento.

En el análisis de los datos farmacológicos, tampoco se observan diferencias significativas como a continuación exponemos:

- V1 medio: 11,95 vs. 12,09 l (p = 0,467).
- V2 media: 335,62 vs. 384,16 l (p = 0,210).
- CL Irinotecán: 31,05 vs. 31,17 l/h (p = 0,264).
- CL SN-38: 861,76 vs. 1007,35 l/h (p = 0,306).
- ABC Irinotecán: 10,07 vs. 9,47 mg*h/l (p = 0,241) y al ajustarlo por la dosis se observa una tendencia a la significación estadística (p = 0,082).
- ABC SN-38: 0,37 vs. 0,35 mg*h/l (p = 0,588), y tras ajustarlo por la dosis continua sin haber diferencias (p = 0,371).
- IB: 5,40 vs. 4,90 (p = 0,504), y tras ajustar por la dosis continua sin haber diferencias (p = 0,299).
- ABC SN-38G/dosis: 2,34 vs. 2,55 mg*h/l (p = 0,178).

Vemos que en el grupo con bilirrubina elevada, tanto el área bajo la curva del irinotecán como del SN-38, son mayores y también son mayores que la población general, lo que podría ser una explicación potencial de la mayor respuesta, pero no explicaría la menor toxicidad.

En la mediación de la α glicoproteína ácida, tampoco se ven diferencias en la media de cada grupo, 75,7 g/dl en el primer grupo, frente a 92,52 g/dl en el grupo con bilirrubina normal (p = 0,945).

En cuanto al estudio del genotipo de UGT1A1, no hay diferencias significativas al analizar los tres genotipos por separado (p = 0,247). Es importante destacar que en el primer grupo cuatro de los cinco individuos tiene algún alelo *28, aunque tampoco existen diferencias al comparar los que tienen algún alelo*28 frente a los que no (p = 0,275), pero sí que se observa una tendencia a la significación estadística al comparar los homocigotos *28/28 con el resto de la población (p = 0,075). En estos datos es importante recordar que la comparación se realiza entre cinco personas frente a 53. A continuación las frecuencias de cada genotipo detalladas:

- UGT1A1*/1: 20 vs.45,28%.
- UGT1A1*1/28: 40 vs. 43,39%.
- UGT1A1*28/28: 40 vs. 9,43%.

5.2.5.1 [Análisis de los pacientes con hiperbilirrubinemia basal](#)

En la muestra, cinco de los 58 individuos (8,26% del total) presentan bilirrubina elevada en el momento de inclusión en el estudio. De estos, cuatro con hiperbilirrubinemia G1: ID 10: 1,5 mg/dl (1,25 x LNS); ID 34: 1,3 mg/dl (1,08 x LNS); ID 39: 1,6 mg/dl (1,33 x LNS) e ID 55: 1,5 mg/dl (1,25x LNS), y solo uno, el ID 30 presenta G2 (2,1 mg/dl; 1,75 x LNS).

En todos ellos, el tumor primario asienta en el colon. Todos tiene metástasis hepáticas, pero solo dos de ellos habían sido sometidos a alguna técnica local a nivel hepático: ID 34 a radiofrecuencia y resección hepática previa e ID 55 a resección previa. Los que más metástasis hepáticas tienen son ID 30 y 39, sin embargo el que más alterado tiene el perfil hepático es ID 55, que junto con ID 34, son los que únicamente tienen una lesión. Así, vemos que el presentar hiperbilirrubinemia basal, no influye de forma significativa en la presencia de metástasis hepáticas ($p = 0,103$), ni el hecho de haber sido sometido a una técnica local a este nivel ($p = 0,450$).

De estos, tres (60%) son mujeres, en el límite de la significación estadística ($p = 0,05$). Todos tienen menos de 70 años, con una edad media de 58,4 años, que es menor a la media de la muestra total, y todos presentan PS 0- 1 ($p = 0,524$).

Basalmente no se ve que la bilirrubina influya de forma significativa en ninguno de los parámetros medidos, salvo en el sexo previamente mencionado. Tres de ellos presentan el valor del área de superficie corporal disminuido: ID 30 que también tiene hipoalbuminemia basal, ID 39 e ID 55, y ninguno presenta insuficiencia renal. Tampoco se ven diferencias en los hábitos tóxicos ni en el perfil hematológico basal de forma global ($p = 0,75$), ni analizando de forma separada la anemia, 40 vs. 62,26% ($p = 0,331$), ni la neutropenia, 0 vs. 7,54% ($p = 0,524$).

Cuatro de ellos habían recibido quimioterapia previamente, todos menos ID 10, y ninguno había recibido radioterapia previa. Todos reciben el régimen de FOLFIRI en combinación con un anticuerpo y la dosis media administrada de irinotecán es de 304,8 mg, mayor a la media de la población; en todos se les administra el irinotecán a dosis de 180 mg/m². El 40% son analizados en primera línea, y el 80% en el primer ciclo de la línea correspondiente, lo cual tampoco influye de forma significativa ($p = 0,583$ y $p = 0,213$ respectivamente).

Tras el ciclo, todos normalizan los niveles de bilirrubina: en ID 10 disminuye un 46,66%; en ID 30 un 42,85%; ID 34, el que menos disminuye, un 7,69%, aunque también es el que menos elevada la tenía; en ID 39 disminuye un 31,25% y en ID 55 un 20%.

Tres presentan patrón de colestasis basal, que coincide que son los que más elevada tenían la bilirrubina, y tras el ciclo continúan presentando este patrón, todos con ligero empeoramiento: en ID 30 y 39 aumenta tanto la FA como la GGT mientras que en ID 55 disminuye ligeramente la FA pero hay un aumento del 14,74% de la GGT. Sin embargo no se ve que la hiperbilirrubinemia influya de forma significativa en la incidencia de colestasis ($p = 0,287$). De forma basal, solo el ID 55 presenta patrón citolítico.

Analizando las toxicidades hematológicas globalmente, no hay diferencias ($p = 0,516$) y tampoco en el análisis aislado de cada parámetro.

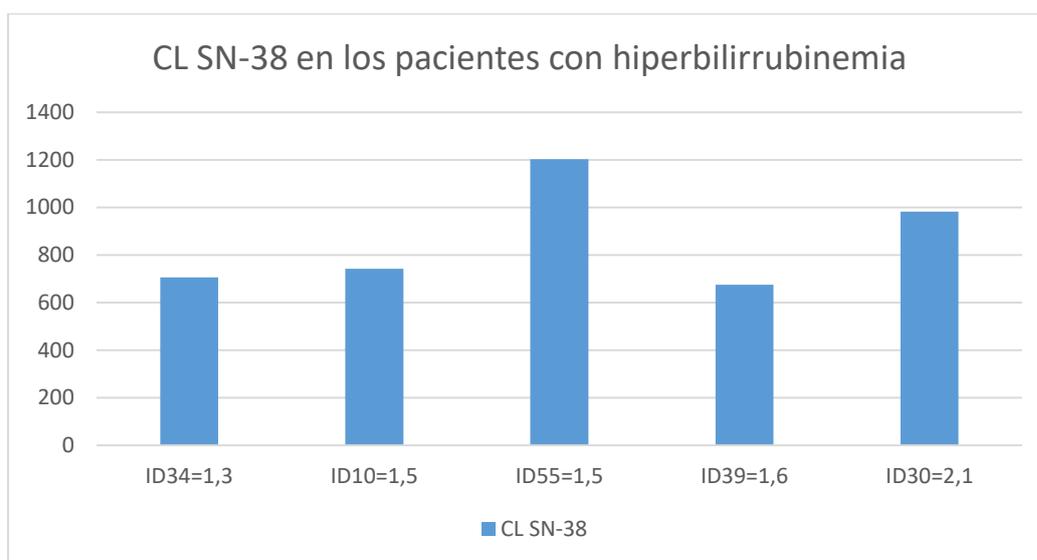
En cuanto a otras toxicidades no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático, existen diferencias significativas en la diarrea y en la anorexia:

- Ninguno de los individuos con hiperbilirrubinemia presenta diarrea, frente al 49,05% de la población con cifras de bilirrubina normal ($p = 0,035$), por lo que este resultado podría ser interpretado de forma opuesta, como un factor protector, pero debido a la escasa muestra este resultado carece de valor.
- El 40% de los pacientes con bilirrubina elevada presentan anorexia (todos G1) frente al 9,43% del resto de la población ($p = 0,045$).

No se observan otras diferencias significativas en el resto de parámetros estudiados: náuseas ($p = 0,232$), vómitos ($p = 0,472$), síndrome colinérgico ($p = 0,524$), mucositis ($p = 0,516$), alopecia ($p = 0,585$), ni en la incidencia de astenia ($p = 0,387$).

En cuanto a la tasa de respuestas, dos de ellos presentan respuesta parcial, ID 10 e ID 34, y tres enfermedad estable, siendo estos tres últimos los que presentan patrón de colestasis, lo cual no supone una diferencia significativa respecto al resto de la población ($p = 0,316$).

En el análisis farmacológico, tanto el aclaramiento del irinotecán como el del SN-38 es menor que la población con bilirrubina normal, aunque sin diferencias significativas (gráfica 7).



Gráfica 7: Aclaramiento (CL) del SN-38 en los 5 individuos.

Los individuos ID 10 y 34 son los que presentan respuesta parcial y los que menos alterado tienen el perfil hepático de forma basal, ninguno de los 2 tiene patrón de colestasis, ambos presentan hiperbilirrubinemia G1, también son los que mayor área de superficie corporal tienen, son los 2 hombres, no presentan alteraciones hematológicas basales, la LDH la tienen normal y ambos son analizados en el primer ciclo; ambos son los que mayor área bajo la curva de irinotecán y de SN-38 tienen.

En el análisis genotípico: ID 10 y 30 tienen UGT1A1*1/28; ID 34 UGT1A1*/1 e ID 39 y 55 son homocigotos (UGT1A1*28/28), sin suponer esto una diferencia significativa ($p = 0,247$). Analizando estos 2 últimos individuos homocigotos, los cuales según la literatura teóricamente presentan mayor riesgo de toxicidad vemos que no es así: ID 39, no presenta diarrea ni neutropenia, típicamente descritas, la alteración en el perfil hepático se mantiene estable y solo presenta mucositis G1; ID 55 sí que presenta mayor toxicidad hematológica, leucopenia G1 y neutropenia G2, básicamente no presentaba alteraciones, pero tampoco presenta diarrea, la alteración en el perfil hepático apenas presenta cambios, solo disminución en la FA de G3 a G2, y lo único a destacar es anorexia G1.

5.2.5.1.1 Descripción detallada

-ID 10: varón de 56 años. Consume alcohol. Presenta algún tipo de comorbilidad. Es analizado en el primer ciclo de una primera línea, y recibe el FOLFIRI en combinación con bevacizumab, sin precisar disminución de dosis ni uso de antieméticos. Es el que mayor dosis recibe dentro de este grupo. Ha recibido quimioterapia previa; presenta metástasis hepáticas, y como ya hemos comentado presenta hiperbilirrubinemia G1 y en el perfil hepático únicamente destaca GGT G1. Tiene el CEA ligeramente elevado. Tras el ciclo:

- Normaliza la bilirrubina. En su evolución vuelve a presentar puntualmente hiperbilirrubinemia G1 tras el cuarto ciclo, que luego normaliza.
- Astenia G1.
- A nivel hepático persiste la GGT G1.
- Aumenta el CEA un 42.34%.

En la valoración de respuesta radiológica presenta respuesta parcial. Una explicación posible sería que tiene mayor área bajo la curva de SN-38.

Presenta genotipo UGT1A1*1/28.

-ID 30: mujer de 62 años, sin hábitos tóxicos y sin comorbilidad. Es analizada en segunda línea en el 2º ciclo, y recibe bevacizumab. Presenta la superficie corporal disminuida, hipalbuminemia y es la que más elevada tiene la bilirrubina (G2). A nivel hematológico presenta leucopenia G1 y anemia G2 y las alteraciones del perfil hepático son ALT G1, GGT G2 y FA G2. Tanto la LDH como los marcadores tumorales los tiene elevados. Tras el ciclo:

- Normaliza la albumina.
- Disminuye la bilirrubina justo a 1,2 (LNS) y se mantiene en cifras normales hasta el quinto ciclo en el que puntualmente vuelve a aumentar a 1,3 mg/dl.
- Persiste leucopenia G1 y anemia G2.
- Continúa con LDH elevada (disminuye un 7,22%). MT similares tras el ciclo: CEA disminuye un 1,78% y CA 19.9 aumenta un 23,63%.
- Anorexia G1.
- Ligera mejoría del perfil hepático: GGT G2 y FA G1.

En la valoración radiológica presenta enfermedad estable.

Presenta genotipo UGT1A1*1/28

De estos cinco pacientes es el que mayor área bajo la curva de irinotecán tiene, y menor aclaramiento de irinotecán y V1. También presenta el área bajo la curva de SN-38 mucho menor, que sería una explicación de no presentarse toxicidad e incluso ligera mejoría del perfil hepático. Dentro del análisis del grupo con albumina baja, también destaca por mayor ABC del irinotecán y menor aclaramiento de irinotecán y V1.

-ID 34: varón de 62 años, sin hábitos tóxicos. Con comorbilidad. Es analizado en segunda línea, en el 1º ciclo y recibe FOLFIRI en combinación con panitumumab sin precisar disminución de dosis.

De forma basal presenta:

- Metástasis hepáticas.
- Previamente había sido sometido a resección hepática y radiofrecuencia.
- Había recibido quimioterapia previa.

- Bilirrubina elevada (G1).
- HRF: anemia G1.
- LDH normal. Ambos MT aumentados.

Tras el ciclo:

- Mucositis G1.
- Empeora la hematimetría: leucopenia G1, neutropenia G2 y anemia G1.
- Normaliza bilirrubina (justo LNS), pero mantiene cifras oscilantes en los ciclos siguientes; como máximo presenta 1,7 mg/dl tras el segundo ciclo.
- Disminuye el CEA un 18,06% y el CA 19,9 un 10,16%.

Presenta respuesta parcial radiologica.

Genotipo UGT1A1*1/1.

-ID 39: mujer de 44 años, sin hábitos tóxicos ni comorbilidad. Es analizada en el 8º ciclo de una segunda línea, en tratamiento con FOLFIRI combinado con cetuximab, sin precisar disminución de dosis. Características basales:

- Presenta metástasis hepáticas.
- Había recibido quimioterapia previa.
- Superficie corporal disminuida.
- Hiperbilirrubinemia G1.
- Perfil hepático: GGT G1 y FA G1.
- MT elevados.

Tras el ciclo:

- Mucositis G1.
- Perfil hepático sin cambios: GGT G1 y FA G1.
- Disminuye CEA un 6,53%; aumento CA 19.9 un 58,33%.

Enfermedad estable radiológica.

Presenta genotipo UGT1A1*28/28.

-ID 55: mujer de 57 años, sin hábitos tóxicos. Analizada en el primer ciclo de la primera línea y recibe la quimioterapia en combinación con panitumumab.

Características basales:

- Presenta metástasis hepáticas.
- Resección hepática previa.
- Había recibido quimioterapia previa.
- Superficie corporal disminuida.
- Bilirrubina elevada.
- Perfil hepático: ALT G1, AST G1, GGT G3 y FA G2.

Tras el ciclo:

- Anorexia G1
- Bilirrubina normal (LNS), posteriormente tras el 3º ciclo eleva hasta 1,8 mg/dl, y luego vuelve a normalizar.

- Toxicidad hematológica: leucopenia G1 y neutropenia G2.
- Perfil hepático: AST G1, ALT G1, GGT G3 y FA G1.

Enfermedad estable radiológica.

Presenta genotipo UGT1A1*28/28.

5.2.6 METASTASIS HEPÁTICAS

En un análisis de la población con cáncer colorrectal, no puede faltar un capítulo sobre las metástasis (Mt.) hepáticas, no solo por ser la localización metastásica más frecuente, sino por las consecuencias que pueden tener en la función hepática. En ocasiones una infiltración masiva hepática, conlleva a una alteración de la función de tal magnitud, que contraindica la administración de tratamiento. En nuestra población el 67,24% las tienen, y de estos solo el 20,51% tienen solamente afectación hepática como único lugar de metástasis. El 32,75% restante tiene afectación no visceral o visceral no hepática.

La distribución por sexos, es bastante similar, en el grupo con metástasis hepáticas, el 79,48% son hombres frente al 73,68% en el grupo sin ellas y las mujeres son el 20,51% y 26,31% respectivamente ($p = 0,787$). Tampoco existen grandes diferencias en el PS ($p = 0,732$), destacando únicamente un paciente con PS 3 en el grupo con afectación hepáticas: PS 1: 92,3 vs. 94,77%; PS 2: 5,12 vs. 5,26%; PS 3: 2,56 vs. 0%. La edad media en ambos grupos es similar, 64 vs. 63,60 años ($p = 0,792$). Ambas cohortes presentan una incidencia de comorbilidad y uso de medicación concomitante parecida, 71,79 vs. 68,42% y 78,94 vs. 79,48% respectivamente en el grupo con afectación hepática y en el que no respectivamente. En cuanto a los hábitos tóxicos, menos pacientes del grupo con metástasis son fumadores, 7,69 vs. 21,05% ($p = 0,143$), pero hay más consumidores de alcohol, 43,58 vs. 42,10% ($p = 0,915$), lo que supone un factor añadido que puede contribuir al empeoramiento de la función hepática.

El tumor primario en el primer grupo asienta en el colon en el 69,23% (en el 30,77% origen rectal) frente al 61,11% en el segundo grupo (38,89% origen rectal) ($p = 0,546$). La incidencia de resección del mismo es ligeramente superior en el primer grupo, 89,74% frente al 73,68% en el segundo grupo, sin suponer esto una diferencia significativa ($p = 0,113$). El gen RAS esta mutado en el 48,71% de los individuos del primer grupo, frente al 36,74% del segundo ($p = 0,393$).

El momento en el que son analizados es bastante parejo entre ambos grupos, tanto los analizados en primera línea, 28,2 vs. 31,5%, como en otras, 71,79 vs. 68,42%, ($p = 0,791$). El ciclo del análisis en cada línea correspondiente, es el primero en el 58,97% del primer grupo frente al 42,10% en el grupo sin metástasis hepáticas (otros ciclos 41,02 vs. 57,89%), pero no supone una diferencia significativa ($p = 0,227$).

Más pacientes del segundo grupo han recibido algún tipo de tratamiento previamente. El 82,05% de los pacientes con afectación hepática habían recibido quimioterapia previa, frente al 89,47% en el otro grupo ($p = 0,464$); y radioterapia previa, en el 12,82% y 36,84% respectivamente, lo cual supone una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,034$). Esto puede explicarse porque las metástasis hepáticas son ligeramente más frecuente en los tumores de origen colónico, por lo que más pacientes con primario rectal estas representados en el segundo grupo, y la radioterapia previa es tratamiento de esta localización; también el tratamiento concomitante de QT-RT es más frecuente en el segundo grupo 10,25 vs. 31,57%, como tratamiento estándar en cáncer rectal localizado. El 79,48% de los pacientes con

metástasis hepáticas habían recibido estos tratamientos en régimen de adyuvancia, frente al 42,10% de los pacientes del segundo grupo ($p = 0,004$).

En este ciclo en el que son analizados, la dosis media administrada es similar entre ambos grupos, 287,69 mg frente a 286,21 mg. En el primer grupo dos individuos, y tres en el segundo lo reciben a 150 mg/m², los cuales son mayores de 70 años; el 30,76% de los pacientes con Mt. hepáticas precisan disminución de dosis, frente al 26,31% del segundo grupo. Aunque la diferencia no sea significativa, la frecuencia con que se administra algún anticuerpo concomitante al régimen de FOLFIRI es del 61,53% en el primer grupo y del 84,21% en el segundo ($p = 0,398$). Con este dato junto con lo previamente expuesto, vemos que en el grupo que no tienen metástasis hepáticas se suman dos factores que pueden aumentar la toxicidad, el haber recibido más tratamiento previo y el mayor uso de anticuerpos. El uso de antieméticos es similar en ambos grupo, 79,48 y 84,21% respectivamente ($p = 0,667$).

Como es razonable, los pacientes del grupo con metástasis hepáticas son los que han sido sometidos a alguna técnica local a este nivel, frente a ningún individuo en el segundo grupo: resección hepática previa en el 35,89%, radiofrecuencia en el 7,69% y drenaje biliar en el 2,56%.

En el resto de características basales recogidas tampoco existen diferencias entre ambos grupos, aunque están algo más alterada en el grupo con metástasis hepáticas a excepción de la insuficiencia renal. A continuación se detallan las frecuencias de las mismas, grupo con metástasis hepáticas frente al grupo que no las tienen respectivamente:

- Superficie corporal disminuida: 41,02 vs. 36,84% ($p = 0,502$).
- Albumina disminuida: 7,69 vs. 0% ($p = 0,214$).
- Bilirrubina elevada: 12,82 vs. 0% ($p = 0,103$).
- Creatinina elevada: 0 vs. 10,52 ($p = 0,039$); pero cuando calculamos el filtrado glomerular la diferencia deja de ser significativa, 10,25 vs. 15,78% ($p = 0,544$).

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	Mt. HEPÁTICAS n (%)	No Mt. n (%)	Mt. HEPÁTICAS n (%)	No Mt. n (%)
Leucopenia G1	3 (7,69)	5 (26,31)	11 (28,20)	4 (21,05)
Leucopenia G2	1 (2,56)	1 (5,26)	2 (5,12)	2 (10,52)
Neutropenia G1	2 (5,12)	0	7 (17,94)	5 (26,31)
Neutropenia G2	1 (2,56)	1 (5,26)	2 (5,12)	2 (10,52)
Plaquetopenia G1	3 (7,69)	0	2 (5,12)	1 (5,26)
Plaquetopenia G2	1 (2,56)	0	2 (5,12)	0
Anemia G1	20 (51,28)	11 (57,81)	24 (61,53)	9 (47,36)
Anemia G2	2 (5,12)	0	2 (5,12)	0

Tabla 27: Incidencia de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 10³/μL; Neutrófilos: 2-510³/μL; plaquetas 135-450 10³/μL; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

Ni antes ni tras el ciclo existen diferencias destacables en la hematimetría. De forma basal, la frecuencia de leucopenia es mayor en el que grupo que no presenta metástasis hepáticas, pero como es esperable, la plaquetopenia es más frecuente en el grupo con Mt., por mayor compromiso de la función hepática; pero ninguno de los que tienen las plaquetas alteradas son analizados en el primer ciclo, lo que implica que también puede influir la toxicidad de los tratamientos previos. La frecuencia de neutropenia y anemia es similar en ambos grupos. Pero

tras el ciclo esto cambia: mayor leucopenia en el primer grupo, aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,644$), pero sigue habiendo mayor incidencia de G2 en el grupo sin metástasis hepáticas; se produce un mayor aumento en la incidencia de neutropenia en el segundo grupo, sobre todo a costa de G1; las plaquetas siguen en cifras similares ($p = 0,975$) y la anemia aumenta en el primer grupo, mientras que disminuye en el grupo sin metástasis hepáticas, pero sin existir una diferencia destacable ($p = 0,402$). En la tabla 27 se detallan las alteraciones y su evolución.

A continuación los cambios detallados en ambas poblaciones:

-En el grupo con metástasis hepáticas:

- Leucopenia: aumenta un 23,08%, a costa de G1. Aumenta ID 47 (de G1 a G2), ID 3, 8, 9, 12, 18, 29, 30, 34 y 55 (de normal a G1).
- Neutropenia: aumenta un 15,38%, sobre todo el G1. Disminuye ID28 (de G1 a normal), ID 19 (de G2 a normal). Aumenta ID 8, 12, 18, 29, 42 y 55 (de normal a G1), ID 34 y 47 (de normal a G2).
- Plaquetopenia: continúa existiendo la misma frecuencia, pero aumenta el G2. Aumenta ID 19 (de G1 a G2)
- Anemia: aumenta un 10,25%. Disminuye ID 7, 8 y 47 (de G1 a normal). Aumenta ID 3, 9, 15, 18, 20, 48 y 57 (de normal a G1).

-En el grupo sin metástasis hepáticas:

- Leucopenia: la frecuencia sin cambios, pero aumenta el G2. Disminuye ID 16, 37 y 52 (de G1 a normal). Aumenta ID 41 y 45 (de normal a G1), ID 35 (de normal a G2).
- Neutropenia: aumenta un 31,57%. Aumenta ID 11, 37, 45 y 52 (de normal a G1); ID 32 y 35 (de normal a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 5,26%. Aumenta ID 35 (de normal a G1).
- Anemia: disminuye un 10,45%. Disminuye ID 14, 16 (de G1 a normal).

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	Mt. hepáticas n (%)	NO Mt. n (%)	Mt. HEPÁTICAS n (%)	No. Mt. n (%)
ALT G1	4 (10,25)	0	6 (15,38)	2 (10,52)
AST G1	4 (10,25)	4 (21,05)	5 (12,82)	2 (10,52)
AST G2	1 (2,56)	0	0	0
GGT G1	8 (20,51)	8 (42,10)	8 (20,51)	5 (26,31)
GGT G2	8 (20,51)	1 (5,26)	6 (15,38)	1 (5,26)
GGT G3	6 (15,38)	1 (5,26)	6 (15,38)	1 (5,26)
FA G1	15 (38,46)	4 (21,05)	15 (38,46)	3 (15,78)
FA G2	6 (15,38)	0	3 (7,69)	0

Tabla 28: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

Como es lógico, tanto basalmente como tras el ciclo, en el perfil hepático, hay más alteraciones en el grupo con metástasis hepáticas y de mayor grado. La frecuencia de colestasis es más que el doble, siendo una diferencia que tiende a la significación estadística, 46,15 vs. 21,05% ($p = 0,064$). Tras el ciclo en el primer grupo no hay grandes cambios en frecuencia, únicamente mejora ligeramente el patrón de colestasis. Sin embargo, en el otro grupo sí que se produce una

disminución en la frecuencia de todas las alteraciones, salvo en la ALT que aumenta a costa del G1; y destaca la disminución que se produce en la alteración de la GGT, del 15,78%, sobre todo a costa del G1, ya que tanto inicialmente como tras el ciclo un individuo presenta G2, ID 37, y otro G3, ID 35. En la tabla 28 se detallan los cambios observados en el perfil hepático en ambos grupos.

Detalle de la evolución en ambos grupos:

-En el grupo con metástasis hepáticas:

- ALT: aumenta un 5,13%. Aumenta ID 30, 42 y 50 (de normal a G1). Disminuye ID 19 (de G1 a normal).
- AST: la frecuencia continúa igual, pero desaparece el G2. Disminuye ID 19 (de G1 a normal), ID 21 (de G2 a G1). Aumenta ID 42 (de normal a G1).
- GGT: disminuye un 5,13% (a costa de G2). Disminuye ID 4, 20 y 21 (de G1 a normal), ID 10, 19 (de G2 a G1). Aumenta ID 50 (de G2 a G3), ID 7 (de normal a G1), ID 22 (de normal a G2).
- FA: disminuye un 7,69% (a costa de G2). Disminuye ID 15, 23 y 48 (de G1 a normal), ID 13 y 19 (de G2 a G1), ID 22 (de G2 a normal). Aumenta ID 7 (de normal a G1).

-En el grupo sin metástasis hepáticas:

- ALT: aumenta un 10,52%. Aumenta ID 16 y 35 (de normal a G1).
- AST: disminuye un 10,52%. Disminuye ID 37 y 56 (de G1 a normal).
- GGT: disminuye un 15,78% (a costa de G1). Disminuye ID 14, 32 y 36 (de G1 a normal).
- FA: disminuye un 5,26%. Disminuye ID 44 (de G1 a normal).

En cuanto a marcadores séricos de la enfermedad, todos están más alterados en el primer grupo, reflejo de una mayor carga tumoral. No hay diferencias significativas inicialmente en la frecuencia en la que la LDH esta aumentada, 33,33 vs. 10,05% ($p = 0,091$) y tras el ciclo aunque el porcentaje sigue siendo mayor en el grupo con afectación hepática, son más el número en los que disminuye en este grupo, 20,51 vs. 10,52%:

- Con metástasis hepáticas: ID 9, 13, 20, 22, 48, 58 normalizan; ID 24 un disminuye un 29,34%, ID 30 disminuye un 6,73%, ID 38 disminuye un 18,44%, ID 40 disminuye un 2,89%, ID 53 disminuye un 16,11% (sigue elevada). ID 50 aumenta un 78,57% (elevada también basal). ID 57 aumenta un 9,28% (basal normal)
- Grupo sin metástasis hepáticas: ID 35 disminuye un 7,84% (aumentada también basal); ID 37 se mantiene igual de elevada.

La elevación de los marcadores tumorales de digestivo de forma basal es significativamente mayor en el primer grupo ($p = 0,001$); además tras el ciclo vemos que en estos aun aumentan más, mientras que en el segundo grupo sobre todo destaca una disminución en la alteración del CA 19.9:

- CEA elevado: basal 61,53 vs. 31,57% y tras el ciclo 74,35 vs. 31,57%.
- CA 19.9 elevado: basal 43,58 vs. 42,10% y tras el ciclo 51,28 vs. 21,05%.
- Ambos elevados: 33,33 vs. 21,05% y tras el ciclo 48,71 vs. 21,05%.

En la toxicidad no hematológica y no relacionada con el perfil hepático, no existen diferencias entre ambos grupos, aunque en general son algo más frecuentes en el grupo sin Mt. hepáticas, y de mayor grado. A continuación se detalla la frecuencia y el grado en el grupo con metástasis hepáticas y sin ellas respectivamente:

- Diarrea: 43,58 vs. 47,36% (p = 0,786). G1: 28,2 vs. 15,78%; G2: 12,82 vs. 26,31%; G3: 2,56 vs. 5,26%
- Náuseas: 20,51 vs. 26,31% (p = 0,460). G1: 12,82 vs. 21,05%; G2: 7,69 vs. 5,26%.
- Vómitos: 10,25 vs. 10,52%: (p = 0,718). G1: 7,69 vs. 5,26%; G2: 2,56 vs. 5,26%.
- Síndrome colinérgico G1: 10,25 vs. 5,26% (p = 0,732).
- Mucositis: 23,07 vs. 36,84% (p = 0,271). G1: 20,51 vs. 31,57%; G2: 2,56 vs. 5,26%.
- Alopecia G1: 5,12 vs. 2,56% (p = 0,983).
- Anorexia: 10,25 vs. 21,05% (p = 0,544). G1: 7,69 vs. 15,78%; G2: 2,56 vs. 5,26%
- Astenia: 35,89 vs. 42,10% (p = 0,647). G1: 35,89 vs. 42,10%; G2: 7,69 vs. 21,05%; G3: 2,56 vs. 15,78%; G3: 0 vs. 5,26%.

La albumina se normaliza en dos de los tres individuos que la tenían disminuida inicialmente (ID 22 continua disminuida) en el primer grupo, mientras que en la población sin metástasis hepáticas, ni antes ni después se producen alteraciones en este parámetro. La bilirrubina se normaliza en los cinco individuos que la tenían elevada en el grupo con metástasis hepáticas, aunque en este grupo, ID 19, que inicialmente la tenía normal, la tiene alterada después. La creatinina se normaliza en todos y el filtrado glomerular se normaliza en dos individuos del primer grupo y solo en uno del segundo.

En el análisis de la eficacia tampoco observamos diferencias. La tasa de control de la enfermedad es similar en ambos grupos, 87,17 vs. 84,2% (p = 0,968). Pero destaca que se producen más respuestas parciales en el grupo sin metástasis, 21,05% frente al 17,94% en la cohorte con metástasis hepáticas.

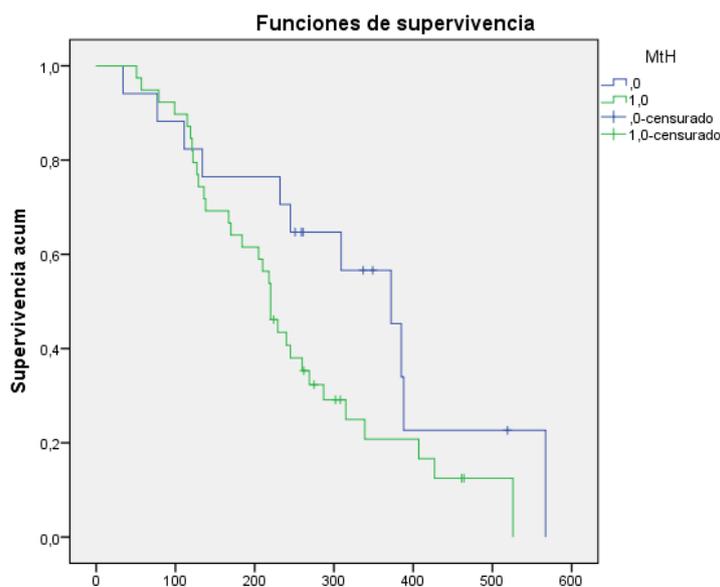


Gráfico8. Supervivencia libre de progresión.

La supervivencia mediana es de 21,64 meses (16,66- 26,62 meses) y 24,53 meses (16,58- 32,48 meses) en el grupo con metástasis y sin ellas, respectivamente ($p = 0,380$). En la supervivencia libre de progresión, sí que se observa una tendencia a la significación estadística a favor del grupo sin metástasis hepáticas, con 11,06 meses (8,02- 14,11 meses) frente a 8,36 meses (6,81- 9,90 meses) en el grupo con Mt. hepáticas ($p = 0,076$) (gráfico 8).

A continuación detallamos los datos del análisis farmacocinético. Al comparar las medias de ambos grupos no existen diferencias significativas:

- V1 medio: 12,12 vs. 12,01 l ($p = 0,731$).
- V2 medio: 393,10 vs. 353,03 l ($p = 0,096$).
- CL Irinotecán: 31,34 vs. 30,79 l/h ($p = 0,192$).
- CL SN-38: 1041,60 vs. 898,75 l/h ($p = 0,082$). En este caso vemos que la media de los pacientes con Mt. Hepáticas es mayor a la media de la población general; y la diferencia entre estos dos grupos tiende a la significación.
- ABC Irinotecán: 9,51 vs. 9,56 mg*h/l ($p = 0,585$) y tras el ajuste de dosis continua sin haber diferencias significativas ($p = 0,291$).
- ABC SN-38: 0,33 vs. 0,38 mg*h/l ($p = 0,645$), y tras ajustarlo por la dosis tampoco existen diferencias ($p = 0,550$).
- IB: 4,66 vs. 5,51 ($p = 0,256$), y tras ajustar por la dosis continua sin haber diferencias ($p = 0,178$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,53 vs. 2,55 mg*h/l ($p = 0,851$).

En la medición de la α glicoproteína ácida tampoco encontramos diferencias entre ambos grupos, 92,60 g/dl de media en el grupo con metástasis hepáticas y 91,47 g/dl en el grupo sin ellas ($p = 0,938$).

En cuanto al estudio del genotipo de UGT1A1, aunque no haya diferencias significativas ($p = 0,703$), sí que vemos que la frecuencia del genotipo *28/28 es mayor en el grupo que no tiene metástasis hepáticas, lo cual también puede contribuir a que la frecuencia de toxicidad sea mayor. Tampoco existen diferencias si analizamos los que tienen algún alelo *28, frente a los que no ($p = 0,915$).

- UGT1A1*1/1: 43,58 vs. 42,10%.
- UGT1A1*1/28: 46,15 vs. 36,84%.
- UGT1A1*28/28: 10,25 vs. 21,05%.

El único paciente que ha precisado la colocación de un drenaje biliar es el ID 13, que está descrito con más detalle en apartado 5.2.13.1.

5.2.6.1 Metástasis viscerales vs. no metástasis viscerales

Hemos hecho hincapié en las metástasis hepáticas por ser las más frecuentes y por la importancia que tienen, ya que comprometen en muchas ocasiones la función hepática y esto puede alterar el metabolismo del irinotecán. A continuación detallamos brevemente las diferencias observadas cuando agrupamos a los individuos según tengan afectación metastásica visceral o no.

En las características basales no existen diferencias respecto al análisis realizado entre los individuos con metástasis hepáticas y los que no, salvo en:

- Creatinina: ninguno de los pacientes con metástasis hepáticas la tenía aumentada, sin embargo al analizarlos en conjunto con los que tienen otra afectación visceral, son 2 los que la tienen aumentada y ninguno en el grupo sin afectación visceral. Sin embargo no se observan diferencias al analizar el filtrado glomerular.

En cuanto al perfil hepático, ya no existe esa tendencia a la significación estadística en la incidencia de colestasis, 42% frente al 12.5% de los pacientes con y sin afectación visceral presentan este patrón basalmente ($p = 0,110$).

Como veíamos al analizar los individuos con metástasis hepáticas, en estos evidentemente era más frecuente el haber sido sometido a una técnica local a este nivel, sin embargo esta significación estadística se pierde al agruparlo por la afectación visceral en su conjunto ($p = 0,072$). En el análisis previo, los pacientes sin metástasis hepáticas habían recibido más radioterapia previa, pero ahora ya no existe una diferencia significativa, 78,43 vs. 85,71%, con y sin afectación visceral, respectivamente ($p = 0,746$). Lo mismo ocurre con el hecho de haber recibido tratamiento adyuvante previo, 32 vs. 37,5%, ($p = 0,758$).

En cuanto a la toxicidad es importante destacar que a nivel hematológico, valorando globalmente los 4 parámetros (leucopenia, neutropenia, trombopenia y anemia), es más frecuente algún tipo de alteración en el grupo con afectación visceral, como ocurría al analizar exclusivamente a los pacientes que tienen metástasis hepáticas, pero ahora esta diferencia es significativa, 78 vs. 37,5% respectivamente, ($p = 0,017$); y si analizamos cada parámetro por separado, ocurre lo mismo con la anemia, 68 vs. 12,5%, ($p = 0,03$).

La tasa de control de la enfermedad es del 86% en el grupo con afectación visceral, frente al 75% del segundo grupo ($p = 0,425$). Tampoco existen diferencias en la supervivencia mediana 23,97 vs. 14,98 meses ($p = 0,188$) ni en la supervivencia libre de progresión 9,26 vs. 7,89 meses ($p = 0,701$), pero curiosamente ambos son mayores en el grupo con afectación visceral.

En el análisis farmacocinético no hay diferencias a comentar.

Si realizamos un análisis más exhaustivo, hacemos 3 grupos: 1) con metástasis hepáticas; 2) con afectación visceral independientemente de que tengan hepáticas o no y 3) sin afectación visceral, destaca:

- Como ocurría al analizar exclusivamente a los individuos con metástasis hepáticas, sigue habiendo una diferencia significativa cuando valoramos los que han sido sometidos a alguna técnica hepática ($p = 0,029$).
- Hipoalbuminemia basal: ningún individuo sin afectación visceral la presenta, frente a 3 pacientes de los que tienen metástasis viscerales y/o hepáticas, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,023$).
- En la toxicidad hematológica (leucopenia y/o neutropenia y/o plaquetopenia y/o anemia) incluso haciendo los tres grupos persiste la diferencia, ($p = 0,018$), y lo mismo ocurre con la anemia presentada tras el ciclo, ($p = 0,001$), siendo mayor en los que presentan metástasis hepáticas.

5.2.7 COLESTASIS BASAL

La alteración del perfil hepático ha sido muy estudiada por su implicación en el metabolismo del irinotecán, y como factor predictivo de toxicidad. Por eso a continuación describimos los pacientes de nuestra muestra que presentan patrón de colestasis basal, frente a los que no.

Solo 3 individuos presentan patrón de colestasis, aumento de bilirrubina, GGT y FA, que son ID 30, 39 y 55; el resto presenta colestasis disociada, aumento de GGT y FA, pero nos referimos en todo momento a ambos grupos conjuntamente, denominándolo patrón de colestasis.

De la muestra total, el 37,93% presentan patrón de colestasis en la analítica basal, el 62,06% no lo muestran. De estos, el 68,18% son hombres, frente al 80,55% en el segundo ($p = 0,285$). La edad media es similar en ambos, 63,73 años en el grupo con colestasis, y 64,24 años en el segundo grupo. El PS es ligeramente peor en el primer grupo, presentando PS 2: 9,09 vs. 2,7%; PS3: 4,54 vs. 0% y PS 0-1: 86,36 vs. 97,22%, pero esto no supone una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,113$).

La incidencia de comorbilidad es similar en ambos grupos, 72,72 vs. 69,44%, pero son más los pacientes del primer grupo que precisan el uso de otras medicaciones no dirigidas contra la propia enfermedad neoplásica, 90,90% frente al 72,22% en el segundo grupo, observándose una tendencia a la significación estadística ($p = 0,088$).

Los hábitos tóxicos son más frecuentes en primer grupo, siendo fumadores el 13,63% frente al 11,11% del segundo grupo ($p = 0,775$), y destaca el mayor consumo de alcohol, 50 vs. 38,88%, lo cual puede ser otro factor que contribuya al patrón de colestasis, aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,407$).

En el grupo con colestasis el 59,09% tiene el tumor primario en el colon (40,90% en el recto), mientras que en el segundo grupo el 72,22% lo tiene en colon frente al 27,77% en recto ($p = 0,336$). En la incidencia de resección de este, tampoco hay diferencias, 90,90 vs. 80,55% ($p = 0,291$). El 40,90% de los pacientes del primer grupo presentan mutación del gen RAS frente al 45,71% del segundo grupo ($p = 0,722$).

El 95,45% de los pacientes con colestasis presentan afectación metastásica visceral, frente al 80,55% del segundo grupo ($p = 0,110$). Como es de esperar, hay más pacientes con metástasis hepáticas en el primer grupo, 81,81% frente al 58,33% en el segundo grupo ($p = 0,064$), siendo este otro factor que puede contribuir a la presencia de colestasis. La realización de técnicas a este nivel también es más frecuente en general en el primer grupo, aunque esta diferencia es menor ($p = 0,670$) salvo la radiofrecuencia: resección hepática previa 27,27 vs. 22,36%; radiofrecuencia 0 vs. 8,33%; drenaje biliar 4,54 vs. 0%.

Los pacientes del primer grupo han recibido más quimioterapia previamente, 95,45% frente al 77,77% del segundo grupo, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,071$); este hecho es otro factor que puede contribuir a la existencia de colestasis, por la toxicidad hepática acumulada. Sin embargo, son más los pacientes del segundo grupo que han recibido radioterapia previa, 22,22% frente al 18,18% de los pacientes con colestasis ($p = 0,712$) y ambos tratamientos en concomitancia han sido administrados en el 18,18 y 16,66% respectivamente. El hecho de que más pacientes del segundo grupo hayan recibido estos tratamientos en régimen de adyuvancia, 22,72 vs. 38,82%, concuerda con el hecho de que son más los individuos que han recibido quimioterapia para enfermedad avanzada en el primer grupo; por lo tanto este hecho, como el que presenten el PS ligeramente peor y que tengan una mayor frecuencia de metástasis hepáticas, pueden influir negativamente en la toxicidad y en la eficacia en este análisis.

Los pacientes del primer grupo están analizados en líneas más avanzadas, por lo que el patrón de colestasis puede que en parte sea debido a toxicidad de la quimioterapia previa; en primera línea se analizan el 13,63% de los pacientes del primer grupo, frente al 38,88% en el grupo sin colestasis ($p = 0,040$); en otras líneas 86,36 vs. 61,11%. En el ciclo de la línea correspondiente en el que son analizados no hay apenas diferencia ($p = 0,501$), en el grupo de colestasis el 59,09% se analizan en el primer ciclo, frente al 40,90% que se analizan en otros ciclos, mientras que en el segundo grupo se reparten por igual, 50% en el primer ciclo y 50% en otros ($p = 0,501$).

El 31,81% de los pacientes del primer grupo reciben el tratamiento con disminución de dosis frente al 25% del segundo grupo. En el primero, dos individuos mayores de 70 años lo reciben a dosis de 150 mg/m² y 4 en el segundo. Así, la dosis media administrada es ligeramente superior en el segundo grupo, 283,61 mg y 289,40 mg, respectivamente. La administración de anticuerpo concomitante es significativamente mayor en el segundo grupo, 63,63 vs. 86,11% ($p = 0,046$), lo que va en concordancia con lo expuesto hasta ahora de que los pacientes del primer grupo impresionan de más frágiles, por peor PS, haber recibido más tratamiento previo, etc. por lo que en muchas ocasiones se limita el uso del anticuerpo a decisión del médico. También los del primer grupo precisan con más frecuencia el uso de antieméticos, el 95,45%, frente al 72,22% de los pacientes del segundo grupo ($p = 0,029$).

En el resto de las características basales estudiadas, tampoco se observan diferencias, pero todas las alteraciones son más frecuentes en primer grupo, lo cual es esperable porque el compromiso hepático conlleva estas alteraciones metabólicas. A continuación se detalla la frecuencia en el grupo con y sin colestasis respectivamente:

- Área de superficie corporal disminuida: 54,54 vs. 41,66% ($p = 0,407$).
- Albumina disminuida: 9,09 vs. 2,7% ($p = 0,292$).
- Bilirrubina elevada: 13,63 vs. 5,55% ($p = 0,287$).
- Creatinina elevada: 4,54 vs. 2,7% ($p = 0,066$), pero esta tendencia a la significación estadística se pierde al calcular el filtrado glomerular ($p = 0,790$).

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	COLESTASIS n (%)	NO colestasis n (%)	COLESTASIS n (%)	NO colestasis n (%)
Leucopenia G1	5 (22,72)	5 (13,88)	6 (27,27)	11 (30,55)
Leucopenia G2	1 (4,54)	1 (2,7)	2 (9,09)	2 (5,55)
Neutropenia G1	1 (4,54)	1 (2,7)	3 (13,63)	9 (25)
Neutropenia G2	1 (4,54)	1 (2,7)	2 (9,09)	2 (5,55)
Plaquetopenia G1	1 (4,54)	2 (5,55)	1 (4,54)	3 (8,33)
Plaquetopenia G2	1 (4,54)	0	2 (9,09)	0
Anemia G1	12 (54,54)	20 (55,55)	12 (54,54)	20 (55,55)
Anemia G2	2 (9,09)	0	2 (9,09)	1 (2,7)

Tabla 29: Incidencia de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 10³/μL; Neutrófilos: 2-510³/μL; plaquetas 135-450 10³/μL; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl. G= grado.

En el perfil hematológico, no se observan diferencias ni antes ni tras el ciclo de tratamiento. De forma basal, hay más alteraciones en el grupo de colestasis, aunque en su conjunto no supone una diferencia significativa ($p = 0,905$) y de mayor grado. Destaca una diferencia importante en la leucopenia, esto puede estar debido a que están analizados en general en líneas más

avanzadas, y que puede que el mayor compromiso hepático, venga de la mano de una mayor carga tumoral. Tras el ciclo, salvo la plaquetopenia, aumentan todos los parámetros más en el grupo que no presenta colestasis, destacando el aumento en leucopenia y neutropenia, a costa de G1, pero sin suponer diferencias significativas; la anemia se mantiene similar en ambos grupos ($p = 0,689$), y la incidencia de plaquetopenia es mayor en el primer grupo reflejo del compromiso hepático. En la tabla 29 se detalla el perfil hematológico antes y tras el ciclo.

A continuación se detalla la evolución en ambos grupos:

-En el grupo con patrón de colestasis basal:

- Leucopenia: aumenta un 9,09%. Disminuye ID 16, 28 y 30 (de G1 a normal). Aumenta ID 9, 23, 30 y 55 (de normal a G1); ID 35 (de normal a G2).
- Neutropenia: aumenta un 13,63%. Disminuye ID 28 (de G1 a normal); ID 19 (de G2 a normal). Aumenta ID 8, 42 y 55 (de normal a G1); ID 32 y 35 (de normal a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 7,54%. Aumenta ID 19 (de G1 a G2). ID 35 (de normal a G1).
- Anemia: la frecuencia continúa igual. Disminuye ID 16 (de G1 a normal). Aumenta ID 57 (de normal a G1).

-En el grupo sin patrón de colestasis:

- Leucopenia: aumenta un 19,45%. Disminuye ID 52 (de G1 a normal). Aumenta ID 47 (de G1 a G2); ID 3, 9, 12, 18, 29, 34, 41 y 45 (de normal a G1).
- Neutropenia: aumenta un 25%. Disminuye ID 21 (de G1 a normal); ID 2 (de G2 a normal). Aumenta ID 11, 12, 18, 21, 27, 29, 45, 52 y 54 (de normal a G1); ID 34 y 47, (de normal a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 2,78%. Aumenta ID 49 (de normal a G1).
- Anemia: aumenta un 2,78%. Disminuye ID 7, 14 y 47 (de G1 a normal). Aumenta ID 3, 9, 15, 18 y 54 (de normal a G1).

En el análisis detallado del perfil hepático como es lógico, inicialmente todo está más alterado en el grupo con colestasis. Únicamente cabe destacar que la frecuencia de la alteración de la AST G2 es mayor en el segundo grupo, aunque también el patrón de citolisis es más frecuente en el primer grupo. En el análisis posterior, vemos una evolución distinta entre ambos grupos: la alteración en la ALT aumenta más en el primer grupo, y en el segundo se mantiene sin cambios, siendo el único parámetro que aumenta en el primer grupo; la frecuencia de la alteración AST disminuye ligeramente en ambos; la disminución en la GGT es mayor en el grupo sin colestasis, pero en estos aumenta ligeramente la frecuencia con la que la FA está elevada, único parámetro que aumenta en este grupo, mientras que disminuye en el primer grupo. En el primer grupo hay que destacar que empeora el grado en la alteración de la GGT (aumenta el G3), pero en términos absolutos es por un solo individuo, ID 50. La mejora en la frecuencia de colestasis puede reflejar que estaba condicionado por la enfermedad y con la quimioterapia esta disminuye, aunque no en todos los casos, porque por ejemplo ID 23 que es uno en los que mejora el perfil hepático, presenta progresión tumoral radiológica. Los individuos en los que se corrige el patrón de colestasis en el primer grupo son: ID 23, 40, 44 y 57. Por otro lado, en el segundo grupo es destacable que presenta patrón de colestasis que antes no tenía el ID 30. En la tabla 30 se detallan los cambios presentados en el perfil hepático en ambos grupos.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	COLESTASIS n (%)	NO colestasis n (%)	COLESTASIS n (%)	NO colestasis n (%)
ALT G1	3 (13,63)	1 (2,70)	7 (31,81)	1 (2,70)
AST G1	6 (27,27)	3 (8,33)	5 (22,72)	2 (5,55)
AST G2	0	1 (2,70)	0	0
GGT G1	9 (40,9)	11 (30,55)	8 (36,36)	6 (16,66)
GGT G2	7 (31,81)	2 (5,55)	5 (22,72)	2 (5,55)
GGT G3	6 (27,27)	1 (2,70)	7 (31,81)	1 (2,70)
FA G1	16 (72,72)	3 (8,33)	17 (77,27)	4 (11,11)
FA G2	6 (27,27)	0	3 (13,63)	0

Tabla 30: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

Detallados ambos grupos:

-En el grupo con patrón de colestasis:

- ALT: aumenta un 18,18%. Disminuye ID 19 (de G1 a normal). Aumenta ID 16, 30, 35, 42 y 50 (de normal a G1).
- AST: disminuye un 4,55%. Disminuye ID 13 y 19 (de G1 a normal). Aumenta ID 42 (de normal a G1).
- GGT: disminuye un 9,1%. Disminuye ID 40 y 57 (de G1 a normal); ID 19 (de G2 a G1). Aumenta ID 50 (de G2 a G3).
- FA: disminuye un 9,1%. Disminuye ID 23 y 44 (de G1 a normal); ID 13, 19 y 22 (de G2 a G1).

-En el grupo sin colestasis:

- ALT: continua teniéndola alterada el mismo único individuo (ID 21).
- AST: disminuye un 5,56%. Disminuye ID 37 y 56 (de G1 a normal); ID 21 (de G2 a G1).
- GGT: disminuye un 16,66%. Disminuye ID 4, 14, 20, 21, 29 y 36 (de G1 a normal); ID 10 (de G2 a G1).
- FA: aumenta un 2,78%. Disminuye ID 48 (de G1 a normal). Aumenta ID 7 y 30.

En cuanto a los marcadores séricos de la enfermedad, tanto antes como después, están más alterados en el primer grupo, esto puede reflejar mayor carga tumoral como ya hemos comentado, que son analizados en líneas más avanzadas, la frecuencia de metástasis hepáticas es mayor, etc. La diferencia en la frecuencia de la elevación de la LDH basal es estadísticamente significativa 40,9 vs. 13,88% ($p = 0,02$) y tras el ciclo aunque disminuye en ambos grupos, persiste más elevada en estos, 36,36 vs. 8,11%:

- Grupo con colestasis: ID 13 y 22 normalizan. ID 24 disminuye un 29,34%; ID 30 disminuye un 6,73%; ID 35 disminuye un 7,84%; ID 38 disminuye un 18,44%; ID 53 disminuye un 16,11% (sigue elevada). ID 50 aumenta un 78,57%; ID 57 aumenta un 9,28% (basal normal).
- Grupo sin colestasis: ID 20, 48 y 58 normalizan. ID 46 disminuye un 26,72%; ID 37 se mantiene igual de elevada.

En el análisis de los marcadores tumorales de digestivo analizados conjuntamente, también se ve una tendencia a la significación estadística previo al tratamiento, estando más elevados en el primer grupo ($p = 0,062$); y disminuyen ligeramente tras el ciclo:

- CEA elevado: basal: 77,27 vs. 52,77% y tras el ciclo: 72,72 vs. 55,55%.
- CA 19.9 elevado: basal: 54,54 vs. 41,66% y tras el ciclo: 54,54 vs. 36,11%
- Ambos elevados: basal: 50 vs. 38,88% y tras el ciclo: 50 vs. 36,11%.

El resto de toxicidades no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático, en general son más frecuentes en el primer grupo, a excepción de las náuseas y el síndrome colinérgico. Es importante destacar la alta incidencia de diarrea en el primer grupo, que supone una diferencia significativa. Los vómitos aunque son más frecuentes en los pacientes con colestasis, son de mayor grado en el otro grupo, al igual que ocurre con la anorexia y la astenia. La mucositis con frecuencia similar en ambos, pero con 5,77% de G2 en el segundo grupo, mientras que en el otro todos son G1.

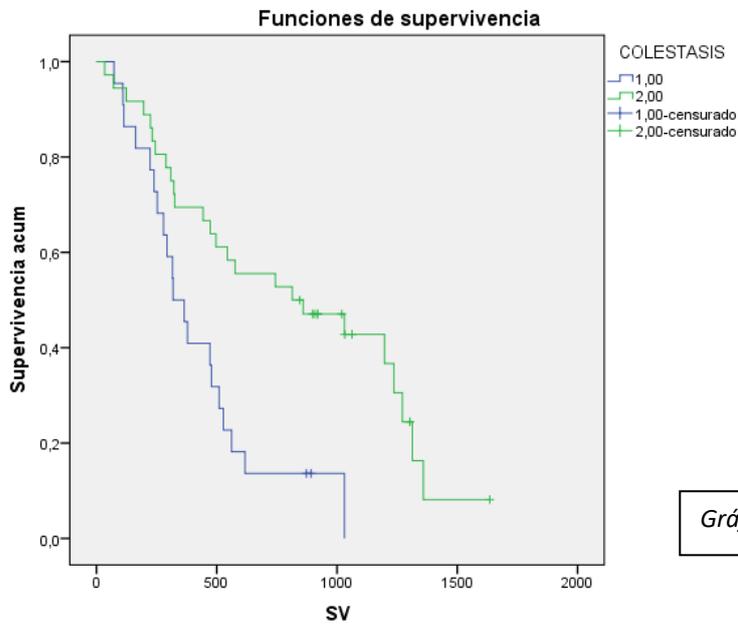
Toxicidad presentadas tras el ciclo, en el grupo con y sin colestasis respectivamente:

- Diarrea: 63,63 vs. 33,30% ($p = 0,024$). G1: 31,81 vs. 19,44%; G2: 27,27 vs. 11,11%; G3: 4,54 vs. 2,7%.
- Náuseas: 18,18 vs. 22,22% ($p = 0,712$). G1: 13,63 vs. 16,66%; G2: 4,54 vs. 5,55%.
- Vómitos: 13,63 vs. 8,33% ($p = 0,287$). G1: 13,63 vs. 2,7%; G2: 0 vs. 5,77%.
- Síndrome colinérgico G1: 4,54 vs. 11,11% ($p = 0,581$).
- Mucositis: 27,27 vs. 27,77% ($p = 0,967$). G1: 27,27 vs. 22,22%; G2: 0 vs. 5,77%.
- Alopecia G1: 9,09 vs. 2,7% ($p = 0,292$).
- Anorexia: 13,63 vs. 11,11% ($p = 0,775$). G1: 13,63 vs. 5,55%; G2: 0 vs. 5,55%.
- Astenia: 40,90 vs. 36,11% ($p = 0,715$). G1: 31,81 vs. 16,66%; G2: 9,09 vs. 16,66%; G3: 0 vs. 2,7%.

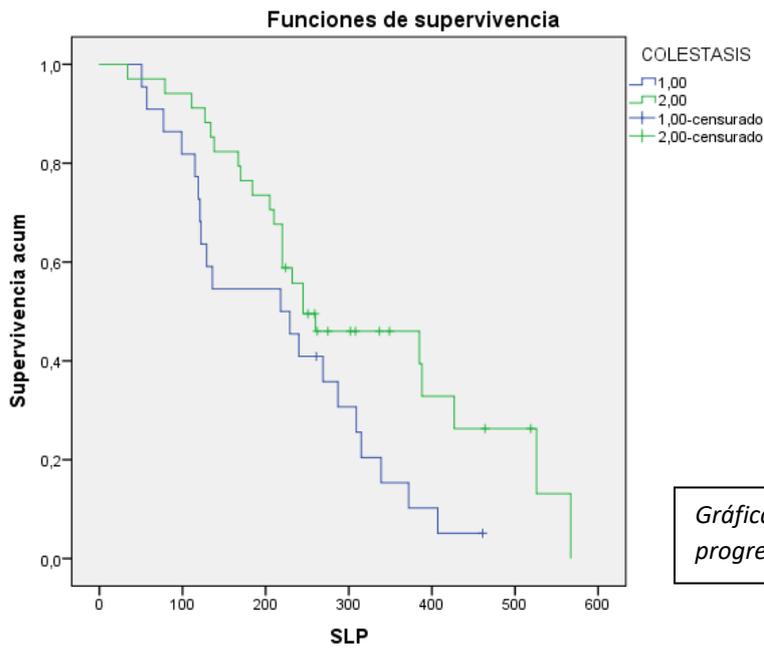
En el resto de alteraciones, al igual que ocurría de forma basal, continúan predominando en el primer grupo. La albumina se normaliza en el individuo que la tenía alterado en el segundo grupo (ID 1) y continua disminuida en ID 22 (uno de los 2 individuos que la tenían disminuida inicialmente). En el primer grupo la bilirrubina se normaliza en los 5 individuos que la tenían elevada, pero ahora en el primer grupo hay un nuevo individuo con hiperbilirrubinemia (ID 19) que no la tenía previamente. La creatinina se normaliza en todos y el filtrado glomerular se normaliza en un individuo en el primer grupo y en 2 en el segundo.

La tasa de control de la enfermedad es similar en ambos grupos, 81,81 vs. 86,11% ($p = 0,661$), pero la frecuencia de respuestas parciales es mayor en el segundo grupo, con el 25%, frente al 9,09% del primer grupo, lo que puede estar influenciado porque son más las personas analizadas en primera línea. Enfermedad estable presentan el 72,72% y el 61,11% respectivamente y evidentemente más individuos progresan en el primer grupo, 18,18%, frente al 8,36%. Pero hay que destacar que en el segundo grupo fallecen dos individuos y ninguno en el primero.

La supervivencia mediana es significativamente superior en el segundo grupo con 27,54 meses (21,80- 33,27 meses) frente a 14,21 meses (10,19- 18,24 meses) del primer grupo ($p = 0,002$) (gráfica 9) y lo mismo ocurre con la SLP, 7.29 (5.60- 8.98 meses) vs. 10.64 (8.60- 12.68 meses) meses ($p = 0,036$) (gráfico 10). Como ya hemos comentado previamente el momento en el que son analizados puede estar actuando como factor de confusión en este análisis.



Gráfica 9: Supervivencia mediana.



Gráfica 10: supervivencia libre de progresión.

En el análisis farmacocinético, vemos que la presencia o no de colestasis influye significativamente en la media de alguno de los parámetros.

- V1 medio: 12,00 vs. 12,13 l (p = 0,220).
- V2 medio: 359,23 vs. 392,65 l (p = 0,543).
- CL Irinotecán: 30,57 vs. 31,52 l/h (p = 0,545).
- CL SN-38: 936,17 vs. 1034,64 l/h (p = 0,398).

- ABC Irinotecán: 9,83 vs. 9,34 mg*h/l ($p = 0,591$) y tras el ajuste de dosis se observa una tendencia a la significación estadística ($p = 0,079$).
- ABC SN-38: 0,41 vs. 0,31 mg*h/l ($p = 0,013$), diferencia que se mantiene tras ajustarlo por la dosis ($p = 0,026$).
- IB: 6,00 vs. 4,29 ($p = 0,005$), y tras ajustar por la dosis continua existiendo esta diferencia ($p = 0,007$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,55 vs. 2,52 mg*h/l ($p = 0,831$).

En el análisis del valor medio de la α glicoproteína ácida, tampoco existen diferencias entre ambos grupos, 98,29 g/dl en el grupo con colestasis y 89,06 g/dl en el segundo grupo ($p = 0,111$).

En el análisis del genotipo UGT1A1, no existen diferencias cuando analizamos los 3 genotipos por separado ($p = 0,305$), ni cuando agrupamos los que tienen algún alelo *28 frente a los que no ($p = 0,175$), y tampoco cuando analizamos los homocigotos *28/28 frente al resto de la población ($p = 0,449$). Pero sí que vemos que aunque la diferencia no sea significativa, hay más pacientes en el primer grupo con al menos un alelo*28, lo que puede favorecer la mayor frecuencia de toxicidad.

- UGT1A1*1/1: 31,81 vs. 50%.
- UGT1A1*1/28: 50 vs. 38,88%.
- UGT1A1*28/28: 18,18 vs. 11,11%.

5.2.8 TÉCNICA LOCAL HEPÁTICA REALIZADA PREVIAMENTE

El haber sido sometido a algún tipo de técnica local a nivel hepático puede influir en la función del mismo, por lo que analizaremos brevemente este apartado, destacando lo más importante. Además, hay que tener en cuenta que como en nuestra muestra solo el 67,24% del total tienen metástasis hepáticas, solo el 24,13% habían sido sometidos a algún tipo de técnica local hepática, frente al 75,86% que no.

Las técnicas locales realizadas son las siguientes:

- Resección hepática: 82,85%.
- Radiofrecuencia (RF): 21,42%.
- Drenaje biliar: 7,14%: es el ID 13, que también ha sido sometido a resección hepática.

Dos individuos (ID 12 y 34), son sometidos tanto a resección como a radiofrecuencia.

No se ven grandes diferencias en las características basales. La edad media del grupo que ha sido sometido a alguna técnica es ligeramente superior, 67,14 años frente a 63,03 años en el segundo, sin ser esto una diferencia significativa ($p = 0,602$). El grupo intervenido presenta una mayor incidencia de comorbilidad, 93,33%, frente al 62,79% de los no intervenidos ($p = 0,025$), pero esto no supone diferencias en el uso de medicaciones concomitantes, 86,66 vs. 76,74% ($p = 0,414$). Sí que la localización del tumor primario difiere entre ambos, en el primer grupo el 92,85% lo presentan en el colon, frente al 59,09% de los del segundo grupo, en el recto el 7,14% frente al 40,90%, ($p = 0,011$). El 93,33% del primer grupo lo tenía reseccionado, frente al 81,39% de los del segundo grupo ($p = 0,272$).

Como es esperable, la frecuencia de la localización de las metástasis difiere entre ambos; en el primer grupo todos tienen metástasis hepáticas y solo el 56,81% del segundo grupo las presenta ($p = 0,002$). Esta diferencia se mantiene cuando dividimos a los pacientes en tres grupos, los

presentan únicamente metástasis hepáticas, aquellos con metástasis viscerales (incluidas las hepáticas), y los que no tienen afectación visceral ($p= 0,029$), y persiste una tendencia a la significación estadística si únicamente separamos los que tienen afectación metastásica visceral, 100%, de los que no, 81,39% ($p= 0,072$).

Existen diferencias importantes en los tratamientos recibidos previamente, el 100% de los pacientes del primer grupo habían recibido quimioterapia previamente frente al 79,54% de los del otro grupo ($p = 0,054$); por el contrario, la administración de radioterapia había sido mayor en el segundo grupo, el 27,27% la habían recibido y ningún paciente del primer grupo ($p = 0,022$), esta diferencia se debe a que más individuos presentan el primario a nivel rectal en este segundo grupo.

En cuanto al perfil hematológico, no existen diferencias importantes ni antes ni tras el ciclo en ambos, como se muestra en la tabla 31. Inicialmente hay mayor incidencia de alteraciones en el grupo que no ha sido sometido a ninguna técnica hepática. Esto se puede deber a que estos individuos es probable que tengan mayor carga de enfermedad, por lo que no son candidatos a estas técnicas y por el contrario en el primer grupo en muchos de ellos se ha realizado dentro de un tratamiento con intención radical. La incidencia de neutropenia y leucopenia son mucho más frecuentes en el segundo grupo y aunque la frecuencia de trombopenia y anemia es similar, el grado es mayor en el segundo grupo. Tras el ciclo, aunque la leucopenia y neutropenia continúan siendo más frecuentes en el segundo grupo, en el primero el aumento es mayor, pero todos G1, mientras que en el grupo no sometido a técnicas locales también hay G2. Aunque el porcentaje de plaquetopenia es mayor en el primer grupo, en números absolutos, en ambos grupos es un individuo. Pero estas diferencias no son significativas.

%	BASAL		TRAS EL CICLO	
	TÉCNICA HEP%	NO%	TECNICA HEP%	NO%
Leucopenia G1	0	22,72%	28,57%	29,54%
Leucopenia G2	0	4,54%	0	9,09%
Neutropenia G1	0	4,54%	21,42%	20,45%
Neutropenia G2	0	4,54%	7,14%	6,81%
Plaquetopenia G1	7,14%	4,54%	14,28%	4,54%
Plaquetopenia G2	0	2,27%	0	4,54%
Anemia G1	64,28%	52,27%	71,42%	52,27%
Anemia G2	0	4,54%	0	4,54%

Tabla 31: Incidencia de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos $4.5-11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: $2-5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; plaquetas $135-450 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl. Técnica hep= técnica hepática.

Lo mismo ocurre en el análisis del perfil hepático, tanto antes como tras el ciclo hay más alteraciones en el segundo grupo, pero la frecuencia de colestasis es similar en ambos, el 33,33% y el 39,54%, respectivamente ($p= 0,670$). Únicamente en el primer grupo destaca mayor porcentaje de individuos con GGT G3.

En el resto de toxicidades tampoco se observan diferencias significativas, aunque en general son más frecuentes y de mayor grado en el segundo grupo.

En los parámetros farmacocinéticos existen varias diferencias a destacar:

- V1 medio: 12,30 vs.12,00 l (p = 0,140).
- V2 medio: 386,94 vs. 377,54 l (p = 0,432).
- CL Irinotecán: 31,91 vs. 30,89 l/h (p = 0,005): vemos que la media es significativamente superior en el grupo que ha sido sometido a alguna técnica local, y a su vez es mayor a la media de la población general.
- CL SN-38: 971,03 vs. 1003,10 l/h (p = 0,666).
- ABC Irinotecán: 9,07 vs. 9,68 mg*h/l (p = 0,244) y tras el ajuste de dosis se observa una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,008).
- ABC SN-38: 0,33 vs. 0,36 mg*h/l (p = 0,274), diferencia que continua sin ser significativa tras ajustarlo por la dosis (p= 0,475).
- IB: 4,25 vs. 5,18 (p = 0,092), y tras ajustar por la dosis continua sin ser una diferencia significativa (p = 0.241).
- ABC SN-38G/dosis: 2,53 vs. 2,54 mg*h/l (p = 0,644).

Tampoco existen diferencias en el índice de control de la enfermedad, 86,66% y 83,72% respectivamente (p = 0,786), ni en la supervivencia mediana, que es de 16,66 meses y 23,79 meses, respectivamente (p = 0,286), ni en la supervivencia libre de progresión, de 7,74 meses y 9,63 meses, en los que habían sido sometidos a alguna intervención en el hígado y los que no (p = 0,157).

En el estudio genotípico, tampoco existen diferencias, en el primer grupo el 40%, 33,33% y el 13,33% tiene genotipo *1/1, *1/28 y *28/28 respectivamente, mientras que en el grupo en el que no se han realizado técnicas locales, el 44,18%, 46,51% y 13,95% respectivamente (p = 0,404). Tampoco hay diferencias si agrupamos los que presentan algún alelo *28 frente a los homocigotos *1/1 (p = 0,353).

5.2.9 LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

La frecuencia del cáncer de colon es mayor a la del recto, tal y como está representado en la población, el 67,24% de los pacientes presentan el primario en el colon, mientras que el 32,75% en el recto.

En ambos grupos la distribución por sexos es similar; en los pacientes con el primario en colon, el 71,79% son hombres, frente al 84,21% en los de origen rectal, mujeres 28,20 vs. 15,78%, respectivamente (p = 0,300). Tampoco existen diferencias significativas en la edad media de ambos grupos, 64,37 años en el primer grupo y 63,19 años en el segundo (p = 0,792). El PS es ligeramente peor en la cohorte con el primario rectal, aunque la diferencia no es significativa (p = 0,446): PS 0-1: 94,87 vs. 89,47%, PS 2: 5,12 vs 5,26% y PS 3: 0 vs. 5,26% colon y recto respectivamente. Sin embargo los pacientes del primer grupo presentan mayor incidencia de comorbilidad, el 84,61% la presentan, frente al 42,10% de los pacientes con el primario en el recto (p = 0,001), y usan más medicaciones complementarias distintas a las dirigidas contra la enfermedad neoplásica, 87,17 vs. 63,15% (p = 0,034). En el resto de características basales no existen diferencias significativas, pero hay que destacar que la incidencia de hipoalbuminemia, así como la de hiperbilirrubinemia son mayores en los pacientes con el primario en el colon, 7,69% y 11,82% respectivamente, mientras que los de origen rectal ninguno presenta estas 2 alteraciones. El área de superficie corporal está disminuido en un porcentaje similar, el 41,02% en los pacientes con primario en el colon y el 47,36% en los que lo tienen en el recto (p = 0,647),

y tampoco la incidencia de insuficiencia renal difiere entre ambos grupos 10,25% y 15,78%, respectivamente ($p = 0,544$).

Hay que destacar una mayor incidencia de fumadores entre los pacientes del segundo grupo, 26,31%, frente al 5,12% del grupo con primario en colon ($p = 0,020$); también en este grupo son más los consumidores de alcohol, 38,46 vs. 52,63%, pero esta diferencia no es significativa ($p = 0,306$).

La afectación visceral metastásica es ligeramente superior en los pacientes con el primario a nivel rectal, 82,05 vs. 94,73% ($p = 0,189$). El 69,23% de los pacientes con cáncer de colon presentan metástasis hepáticas, frente al 63,15% de los pacientes con cáncer de recto ($p = 0,644$). Atendiendo a las técnicas locales a nivel hepático conjuntamente, la frecuencia de las mismas es estadísticamente superior en los pacientes con el primario en el colon ($p = 0,012$), y de forma individual la distribución en los que tienen el primario en el colon y en el recto respectivamente es la siguiente:

- Resección hepática previa: 33,33 vs. 5,26%.
- Radiofrecuencia: 7,69 vs. 0%.
- Drenaje biliar: 0 vs. 5,26%.

En el primer grupo, el 89,74% habían sido sometidos a cirugía del tumor primario, y en los pacientes con el primario en el recto el 73,68% ($p = 0,113$). El gen RAS está mutado en el 46,15% de los pacientes del grupo con cáncer de colon y en el 36,84% de los del recto.

En general los pacientes en los que primario asienta en el recto son analizados en líneas posteriores y ciclos más avanzados dentro de cada línea, lo que puede ser la causa de que el PS sea ligeramente peor, pero esta diferencia no llega a ser significativa: en primera línea son analizados el 33,33% y el 21,05% en el grupo de colon y recto respectivamente ($p = 0,335$); y en el primer ciclo de cada línea correspondiente el 53,84 vs. 52,62% ($p = 0,931$). Como es esperable, a esto hay que añadir, que más pacientes con el tumor primario en el recto hayan recibido radioterapia previamente, 5,12% vs. 42,10% ($p = 0,0001$), pero la frecuencia de quimioterapia previa es similar en ambos grupos, 84,61% y 84,21%, respectivamente ($p = 0,986$). También la frecuencia en la que estos tratamientos han sido administrados en régimen de adyuvancia es similar, 33,33% y 31,57% respectivamente ($p = 0,894$).

En el ciclo del análisis, el 30,76% de los pacientes con el primario de colon precisan disminución de dosis, frente al 31,57% en el segundo grupo, y reciben el irinotecán a dosis de 150 mg/m² el 5,12% y el 10,52% respectivamente, por lo que la dosis media administrada es similar en ambos grupos, 286,23 mg y 289,21 mg respectivamente. El uso de antieméticos es del 79,48% en el primer grupo, y del 84,21% en el segundo ($p = 0,667$). El uso de algún anticuerpo junto con el régimen de FOLFIRI es más frecuente en los pacientes con neoplasia de colon 84,05 vs. 68,42% ($p = 0,243$), este mayor uso puede ser debido en parte a que su PS es ligeramente mejor y son tratados en líneas más tempranas.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	Colon n (%)	Recto n (%)	Colon n (%)	Recto n (%)
Leucopenia G1	8 (20,51)	2 (10,52)	12 (30,76)	5 (26,31)
Leucopenia G2	1 (2,56)	1 (5,26)	1 (2,56)	3 (15,78)
Neutropenia G1	2 (5,12)	0	11 (28,20)	1 (5,26)
Neutropenia G2	1 (2,56)	1 (5,26)	2 (5,12)	2 (10,52)
Plaquetopenia G1	2 (5,12)	0	3 (7,69)	1 (5,26)
Plaquetopenia G2	1 (2,56)	1 (5,26)	1 (2,56)	1 (5,26)
Anemia G1	21 (53,84)	11 (63,15)	20 (51,28)	13 (68,42)
Anemia G2	1 (2,56)	1 (5,26)	1 (2,56)	1 (5,26)

Tabla 32: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos $4.5-11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: $2-5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; plaquetas $135-450 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/d y M 12-18 g/dl.

Previo al ciclo analizado, no hay grandes diferencias en la hematimetría entre ambos grupos. Destaca mayor incidencia de leucopenia en el grupo con primario en colon, a costa de G1, y mayor anemia G1 en los de cáncer de recto, esto puede ser debido a una mayor incidencia de sangrado en este grupo por la localización tumoral en caso de persistir el primario, aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,700$). La incidencia de neutropenia y plaquetopenia es muy similar entre ambos grupos. Tras el ciclo, en el análisis conjunto de las cuatro alteraciones tampoco existen diferencias significativas ($p = 0,437$), pero destaca el aumento de la neutropenia en el primer grupo, que hace que en este caso la diferencia sí que sea significativa, 33,33 vs. 15,78% ($p = 0,029$). El aumento en la leucopenia es muy superior en los pacientes con primario rectal, aunque la frecuencia no difiere significativamente entre ambos grupos ($p = 0,321$); la plaquetopenia es similar en ambos grupos, y la anemia continua siendo superior en el segundo grupo, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,054$). El aumento en la leucopenia y neutropenia en el primer grupo es a costa de G1, sin embargo en los pacientes con tumor rectal también aumenta la frecuencia del G2. En la tabla 32 se detallan las frecuencias y los grados de alteración en ambos grupos.

Evolución en ambos grupos:

-En la cohorte con el tumor primario en colon:

- Leucopenia: aumenta un 10,25%. Mejora ID 16, 28 y 52 (de G1 a normal). Empeora ID 8, 12, 18, 29, 34, 45 y 55 (de normal a G1).
- Neutropenia: aumenta un 25,64%. Mejora ID 28 (de G1 a normal); ID 54 (de G2 a G1). Empeora ID 8, 12, 18, 29, 37, 42, 45, 52 y 55 (de normal a G1); ID 32 y 34 (de normal a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 2,56%. Empeora ID 49 (de normal a G1).
- Anemia: disminuye un 2,26%. Mejora ID 7 y 16 (de G1 a normal). Empeora ID 18 (de normal a G1).

-En la cohorte con tumor primario en recto:

- Leucopenia: aumenta un 26,31%. Empeora ID 47 (de G1 a G2); ID 3, 9 23 y 41 (de normal a G1); ID 35 (de normal a G2).
- Neutropenia: aumenta un 10,52%. Mejora ID 19 (de G1 a normal). Empeora ID 11 (de normal a G1); ID 35 y 47 (de normal a G2).

- Plaquetopenia: aumento un 5,26%. Empeora ID 35 (de normal a G1).
- Anemia: aumenta un 5,27%. Mejora ID 14 y 47 (de G1 a normal). Empeora ID 3, 9, 15 y 57 (de normal a G1).

En el perfil hepático no hay grandes diferencias, lo cual puede ser porque la incidencia de metástasis hepáticas en ambos grupos es similar y tampoco difiere mucho en el momento de la enfermedad en el que son analizados. Inicialmente, el grupo con el primario rectal presenta más alteraciones, con mayor incidencia de colestasis, 33,33 vs. 47,36%, aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,301$), así como de citolisis. Además en este grupo, son más los individuos con mayor grado de afectación de la GGT y la FA. Tras el ciclo la distribución es similar; hay una mayor mejoría en el segundo grupo. Ahora el patrón de citolisis es más frecuente entre los pacientes con primario en el colon, y aunque sigue predominando la colestasis en el segundo grupo, en estos ha disminuido la frecuencia. En el primer grupo únicamente aumenta la alteración en la ALT, acosta de G1; destaca una disminución importante en la frecuencia de la alteración de la GGT, aunque aumenta ligeramente el G3; la alteración en la AST ahora en todos es G1, desaparece el G2; y la FA mejora ya que disminuye la frecuencia de G2. En el segundo grupo disminuyen todos los parámetros, menos la ALT que se mantiene con la misma frecuencia; sobre todo disminuyen las alteraciones en la GGT, aunque la frecuencia de G3 se mantiene igual y la disminución de la FA es sobre todo a costa de G2. En la tabla 33 se detalla el grado y la evolución de las frecuencias en ambos grupos.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	Colon n (%)	Recto n (%)	Colon n (%)	Recto n (%)
ALT G1	2 (5,12)	2 (10,52)	6 (15,38)	2 (10,52)
AST G1	6 (15,38)	3 (15,78)	6 (15,38)	1 (5,26)
AST 2	1 (2,56)	0	0	0
GGT G1	13 (33,33)	7 (36,84)	9 (23,07)	5 (26,31)
GGT G2	7 (17,94)	2 (10,52)	5 (12,82)	1 (5,26)
GGT G3	4 (10,25)	3 (15,78)	5 (12,82)	3 (15,78)
FA G1	11 (28,20)	8 (42,10)	12 (30,76)	8 (42,10)
FA G2	3 (7,69)	3 (15,78)	2 (5,12)	1 (5,26)

Tabla 33: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

En cuanto a marcadores séricos de enfermedad (LDH y marcadores tumorales), de forma basal más individuos con el primario a nivel rectal los presentan elevados:

- LDH levada: basal: 20,51 vs. 37,57% y tras el ciclo 15,38 vs. 21,05%. En ambos disminuye tras el ciclo, aunque con mayor frecuencia en el grupo con el primario en el recto.
- Marcadores tumorales específicos de digestivo: de forma basal más pacientes del segundo grupo los tienen elevados, pero tras el ciclo también es mayor el porcentaje en los que disminuye en este grupo:
 - CEA elevado: basal: 58,97 vs. 68,42% y tras el ciclo 58,97 vs. 63,15%. Disminuye en recto, y en el grupo con origen en colon se mantiene igual.
 - CA 19.9 elevado: basal: 41,02 vs. 57,89% y tras el ciclo 43,58 vs. 36,84%. Disminuye en recto y ligero aumento en colon.

- Ambos elevados: basal: 38,46 vs. 47,36% y tras el ciclo 41,02 vs. 36,84%.

En el análisis de las toxicidades no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático, no existen diferencias significativas, aunque predominan ligeramente en el primer grupo. Lo que más destaca es la diferencia en los vómitos y la astenia, ambos mayores y de mayor grado en el grupo con primario en colon. A continuación se detalla la frecuencia y el grado en el grupo del colon y el recto respectivamente:

- Diarrea: 43,58 vs. 47,36% ($p = 0,786$). G1: 25,24 vs. 21,05%; G2: 12,82 vs. 26,31%; G3: 5,12 vs. 0%.
- Náuseas: 20,51 vs. 26,31% ($p = 0,460$). G1: 12,82 vs. 21,05%; G2: 7,69 vs. 5,26%.
- Vómitos: 12,82 vs. 5,26% ($p = 0,525$). G1: 7,69 vs. 5,26%; G2: 5,12 vs. 0%.
- Síndrome colinérgico G1: 10,25 vs. 0% ($p = 0,148$).
- Mucositis: 28,20 vs. 26,31% ($p = 0,880$). G1: 25,64 vs. 21,05; G2: 2,56 vs. 5,26%.
- Alopecia: G1: 7,69 vs. 0% ($p = 0,214$).
- Anorexia: 10,25 vs. 15,78% ($p = 0,544$). G1: 7,69 vs. 10,52%; G2: 2,56 vs. 5,26%.
- Astenia: 45,58 vs. 26,31% ($p = 0,203$). G1: 28,20 vs. 10,52%; G2: 15,38 vs. 10,52; G3: 0 vs. 5,26%.

La mayor incidencia de diarrea en la cohorte con primario rectal y ese alto porcentaje de G2, puede ser por la influencia de la radioterapia previa que es mayor en este grupo, aunque en el otro grupo hay mayor incidencia de G3. Pero como se ha comentado en el apartado correspondiente, la diferencia en la incidencia de diarrea entre el grupo que ha recibido radioterapia y el que no, no es significativa.

La hipoalbuminemia solo persiste en un individuo del primer grupo que ya la tenía, ID22, y en ninguno con cáncer de recto. Solo un paciente con primario en colon, ID 19, tiene la bilirrubina elevada tras el tratamiento, el cual la tenía previamente normal.

Aunque la diferencia no sea significativa, la tasa de control de enfermedad es mayor en el primer grupo, 87,17 vs. 78,93% ($p = 0,416$), así como la tasa de respuesta 20,51 vs. 15,78% respectivamente. La supervivencia mediana es ligeramente superior en el segundo grupo, debido a que en este grupo se encuentran los pacientes con mayor supervivencia global, 21,28 meses (16,78- 25,79 meses) y 26,16 meses (16,55- 35,77 meses) respectivamente ($p = 0,333$). Pero la supervivencia libre de progresión es mayor en los pacientes con el primario en el colon, aunque tampoco esta diferencia es estadísticamente significativa, 9,31 meses (7,68- 10,93 meses) y 8,52 meses (6,16- 10,87 meses), respectivamente ($p = 0,984$).

A continuación el análisis farmacocinético entre ambos grupos, colon y recto respectivamente:

- V1 medio: 12,06 vs. 12,12 l ($p = 0,193$).
- V2 medio: 378,28 vs. 383,45 l ($p = 0,011$).
- CL Irinotecán: 30,77 vs. 31,96 l/h ($p = 0,777$).
- CL SN-38: 975,83 vs. 1033,74 l/h ($p = 0,064$).
- ABC Irinotecán: 9,67 vs. 9,23 mg*h/l ($p = 0,378$) y tras el ajuste de dosis continua sin haber diferencias ($p = 0,530$).
- ABC SN-38: 0,37 vs. 0,30 mg*h/l ($p = 0,151$), y tras ajustarlo por la dosis se observa una tendencia a la significación estadística ($p = 0,072$).

- IB: 5,24 vs. 4,32 ($p = 0,539$), y tras ajustar por la dosis se observa una tendencia a la significación ($p = 0,064$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,53 vs. 2,55 mg*h/l ($p = 0,615$).

En el estudio del genotipo de UGT1A1 tampoco existen diferencias ($p = 0,320$), pero hay que destacar la mayor frecuencia del genotipo *28/28 entre los pacientes con primario rectal. Cuando analizamos los que tienen algún alelo *28, frente a los que no, tampoco hay diferencias ($p = 0,647$), ni al comparar los homocigotos *28/28 con el resto de la población ($p = 0,189$):

- UGT1A1*1/1: 41,02 vs. 47,36%.
- UGT1A1*1/28: 41,02 vs. 47,36%.
- UGT1A1*28/28: 17,94 vs. 5,26%.

5.2.9.1 [Tumor primario reseado vs. no reseado](#)

El 84,48% de nuestra población tienen el tumor primario reseado en el momento del análisis. Entre ambos grupos no existen diferencias en las características basales, únicamente hay que destacar que la frecuencia de fumadores es mucho mayor entre los pacientes que no han sido intervenidos, 44,44% frente al 6,12% de los operados ($p = 0,001$). Las metástasis hepáticas son más frecuentes en los pacientes intervenidos, 71,44% frente al 44,44% en los que no, aunque esta diferencia no llega a ser significativa ($p = 0,113$), por lo que también estos han sido sometidos a más técnicas locales a este nivel, 28,57% frente al 11,11% ($p = 0,272$).

Como es lógico, más pacientes del primer grupo han recibido tratamiento adyuvante previamente, 38,77 vs. 0% ($p = 0,023$), pero no hay diferencias significativas en la frecuencia en la que han recibido quimioterapia, 85,71% y 77,77% ($p = 0,546$), ni radioterapia previamente, 22,44% y 11,11%, respectivamente ($p = 0,440$).

No hay ninguna diferencia en las toxicidades presentadas, únicamente una tendencia a la significación estadística en la incidencia de neutropenia que es mayor en los pacientes que han sido intervenidos, 26,53 vs. 0% ($p = 0,079$).

Tampoco la intervención quirúrgica previa influye en los parámetros farmacocinéticos.

La tasa de control de enfermedad es similar en ambos grupos, 85,71% en los pacientes con el tumor primario reseado y 77,77% en los que no ($p = 0,546$). Tampoco existen diferencias en la supervivencia mediana 21,93 meses (17,88- 25,97 meses) y 24,68 meses (9,92- 39,45 meses) respectivamente ($p = 0,361$) ni en la supervivencia libre de progresión, 9,23 meses (7,71- 10,75 meses) y 10,08 meses (5,09- 15,08 meses) ($p = 0,864$).

No hay diferencias significativas en la frecuencia de los distintos genotipos entre ambos grupos.

5.2.10 [ALTERACIONES EN LA HEMATIMETRÍA BASAL](#)

5.2.10.1 [Análisis conjunto de las alteraciones en la hematiometría](#)

Las alteraciones en la hematiometría pueden condicionar la administración de un determinado agente quimioterápico, y a su vez pueden influir en las toxicidades presentadas con el tratamiento siguiente. Primero analizaremos conjuntamente los pacientes que presentan alguna alteración previa al ciclo en el que son analizados, leucopenia y/o neutropenia y/o

plaquetopenia y/o anemia. En la muestra el, 67,24% de los pacientes presenta alguna alteración hematológica en el momento de la inclusión.

Como ya se ha comentado en apartados previos, algunas de las variables que se relacionan con alteraciones en la hematimetría, ahora las nombraremos brevemente. La relación entre hombres y mujeres es similar en ambas poblaciones, pero la edad media de los pacientes con alguna alteración hematológica es significativamente mayor, 65,17 años, frente a 60,55 años en el segundo grupo ($p = 0,030$). El PS es ligeramente peor en el primer grupo, aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,732$). La incidencia de comorbilidad es similar entre ambos grupos, el 73,80% la presentan en los que tienen alguna alteración, frente al 62,50% en el otro grupo ($p = 0,398$), y tampoco hay diferencias en la medicación concomitante que toman, 80,95 vs. 75% ($p = 0,617$).

En el primer grupo el 69,23% tienen el tumor primario en el colon, frente al 63,15% de los del segundo grupo, y en el recto el 30,76 y el 36,84% respectivamente ($p = 0,546$), y ha sido resecado en el 85,71% y en el 81,25% respectivamente ($p = 0,675$).

La alteración del perfil hematológico puede ser consecuencia de la carga tumoral, y sobre todo secundaria a toxicidad de tratamientos previos, como muestra la línea en la que son analizados, ya que en el primer grupo solo el 17,94% son analizados en primera línea, frente al 52,63% en el segundo ($p = 0,006$), y en otras líneas: 82,05 vs. 47,36%. También la diferencia es significativa al valorar el ciclo en el que se analizan, ya que en el primer grupo, son analizados en ciclos más avanzados dentro de la línea correspondiente: en el primer ciclo se analizan 43,58% en el grupo con alguna alteración, frente al 73,68% en el segundo grupo ($p = 0,031$), y en otros ciclos el 41% y 26,31%. A su vez, hay más individuos con algún parámetro de la hematimetría alterado que han recibido quimioterapia previa, 92,30 vs. 68,42% ($p = 0,018$), lo cual apoya el hecho de que las alteraciones que presentan se deban en gran parte a toxicidad residual de tratamientos previos. Pero no hay diferencias en la frecuencia de la radioterapia administrada previamente ($p = 0,962$) ni en la frecuencia en la que se administran estos tratamientos en régimen de adyuvancia, 33,33% y 31,25% respectivamente ($p = 0,880$).

En el resto de características basales no existen diferencias significativas, aunque hay que destacar que la hiperbilirrubinemia, con un perfil hepático más alterado, predomina en el segundo grupo, 5,12 vs. 15,78%, mientras que en la cohorte con laguna alteración del hemograma hay mayor incidencia de hipoalbuminemia, 7,69 vs. 0%.

En el ciclo del análisis, el 38,46% de los pacientes del primer grupo precisan disminución de dosis, y solo el 10,52% de los pacientes con la hematimetría normal. Con dosis de 150mg/m² son tratados el 10,25% y el 5,26% respectivamente. Por lo que la dosis media administrada es mayor en el segundo grupo, 281,96 mg y 313,76 mg, respectivamente. No hay diferencias significativas en la administración simultánea de anticuerpos, 82,05 vs. 68,42% ($p = 0,243$). La necesidad de antieméticos tampoco difiere entre ambos, aunque también son administrados con más frecuencia en el grupo que presenta alguna anormalidad, 85,71 vs. 68,75% ($p = 0,141$), como ocurre con el uso de anticuerpos.

Es importante destacar la mayor afectación metastásica visceral en el primer grupo, 92,85%, frente al 68,75% de los del segundo grupo ($p = 0,017$), y esta diferencia se mantiene cuando los dividimos en 3 grupos ($p = 0,018$): metástasis hepáticas: 16,66 vs. 6,25%; metástasis viscerales: 78,57 vs. 62,50% y no viscerales 47,6 vs. 31,25%. Pero al comparar los que tienen metástasis hepáticas y los que no, esta diferencia se pierde e incluso son más frecuentes en el segundo grupo, 64,10 vs. 73,68% ($p = 0,466$). Por el contrario, la frecuencia de técnicas locales realizadas

a este nivel son más frecuentes en el primer grupo: resección hepática 25,64 vs. 21,05%; radiofrecuencia 5,12 vs. 5,26 y drenaje biliar 2,56 vs. 0%. En este caso, el que predominen las metástasis hepáticas en el segundo grupo no se correlaciona con la frecuencia de alteración del perfil hepático, ya que como más adelante exponemos, el perfil hepático está más alterado en el primer grupo, lo cual puede ser consecuencia de que son analizados en líneas más avanzadas y ciclos posteriores.

No existen diferencias en los marcadores séricos de enfermedad (LDH y marcadores tumorales específicos de digestivo).

A continuación analizamos detalladamente el perfil hematológico que es de lo que se trata en este apartado. Las frecuencias y los grados de afectación se resumen en la tabla 34. Previo al ciclo de tratamiento hay que destacar la frecuencia de la anemia; esta alteración es la más frecuente pero sobre todo a costa de G1, y hay que tener en cuenta que algunos pacientes que estrictamente presentan anemia G1 (Hb<14 g/dl en hombres y <12 g/dl en mujeres), tienen cifras de hemoglobina (Hb) similares a las de un individuo sin patología, solo unas décimas menores al LNS. Tras el ciclo de tratamiento, como es esperable continúa habiendo más alteraciones en el primer grupo, destacando el aumento en la neutropenia, 20,51%; en el segundo grupo también se producen alteraciones, pero todas son G1. El aumento en la frecuencia de la leucopenia es mayor en el segundo grupo, aunque continúa siendo más frecuente en el primero. El aumento en la frecuencia de la neutropenia es similar, pero en el primer grupo también aumenta el G2. La plaquetopenia aumenta en el primer grupo y continúa sin presentarla ningún individuo del segundo grupo, lo que conlleva a una diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,071$). La anemia es el único parámetro que disminuye en el primer grupo, mientras que en el segundo aumenta, persistiendo la diferencia significativa ($p = 0,0001$).

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	HRF alterado n (%)	HRF normal n (%)	HRF alterado n (%)	HRF normal n (%)
Leucopenia G1	10 (25,64)	0	11 (28,20)	6 (31,57)
Leucopenia G2	2 (5,12)	0	4 (10,25)	0
Neutropenia G1	2 (5,12)	0	8 (20,51)	4 (21,05)
Neutropenia G2	2 (5,12)	0	4 (10,25)	0
Plaquetopenia G1	3 (7,69)	0	4 (10,25)	0
Plaquetopenia G2	1 (2,56)	0	2 (5,12)	0
Anemia G1	37 (94,87)	0	31 (79,48)	5 (26,31)
Anemia G2	2 (5,12)	0	2 (5,12)	0

Tabla 34: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos $4.5-11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: $2-5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; plaquetas $135-450 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

A continuación ambos grupos detallados:

-Pacientes con hemograma basal alterado:

- Leucopenia: aumenta un 7,7%. Disminuye ID 16, 28 y 52 (de G1 a normal). Aumenta ID 47 (de G1 a G2); ID 12, 23, 29, 34 y 41 (de normal a G1); ID 35 (de normal a G2).

- Neutropenia: aumenta un 20,51%. Disminuye ID 28 (de G1 a normal); ID 19 (de G2 a normal); ID 54 (de G2 a G1). Aumenta ID 11, 12, 18, 29, 37, 42 y 52 (de normal a G1); ID 32, 34, 35 y 47 (de normal a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 5,13%. Aumenta ID 19 (de G1 a G2); ID 36 y 42 (de normal a G1).
- Anemia: disminuye un 13,59%. Disminuye ID 28, 29, 31, 37, 47 y 52 (de G1 a normal).

-Pacientes con hemograma basal normal:

- Leucopenia: aumenta un 31,57%. Aumenta ID 3, 8, 9, 18, 45 y 55 (de normal a G1).
- Neutropenia: aumenta un 21,05%. Aumenta ID 8, 18, 45 y 55 (de normal a G1).
- Plaquetopenia: continua sin presentarla ningún individuo.
- Anemia: aumenta un 26,31%. Aumenta ID 3, 9, 15, 18 y 57 (de normal a G1).

El perfil hepático de forma basal está algo más alterado en el primer grupo, y destaca que las alteraciones son de mayor grado, que como ya hemos comentado, puede estar parcialmente explicado porque son analizados en líneas más avanzadas, aunque es el otro grupo el que presenta con más frecuencia metástasis hepáticas. La incidencia de colestasis basal es muy similar entre ambos grupos, del 38,46% en el primer grupo, y del 36,84% en el segundo ($p = 0,905$) en el primero y segundo ciclo respectivamente. Tras el ciclo la distribución es similar a la observada antes del tratamiento. En el primer grupo disminuyen todos los parámetros salvo que hay un ligero aumento en la frecuencia de alteración de la ALT y destaca que desaparece el G2 en AST y aumenta el grado de afectación en la GGT, mientras que la FA disminuye en el grado de afectación. En el grupo con el hemograma basal normal, se produce una mayor disminución en la frecuencia de alteración de la AST y en la GGT se mantiene igual el G3 pero disminuye el G1-2. En la tabla 35 se detalla la frecuencia y el grado de alteración en ambos grupos.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	HRF alterado n (%)	HRF normal n (%)	HRF alterado n (%)	HRF normal n (%)
ALT G1	5 (12,82)	1 (5,26)	7 (17,94)	1 (5,26)
AST G1	6 (15,38)	3 (15,76)	5 (12,82)	1 (5,26)
AST G2	1 (2,56)	0	0	0
GGT G1	13 (33,33)	7 (36,84)	8 (20,51)	6 (31,57)
GGT G2	6 (15,38)	3 (15,78)	4 (10,25)	2 (10,52)
GGT G3	6 (15,38)	1 (5,26)	7 (17,94)	1 (5,26)
FA G1	12 (30,76)	7 (36,34)	13 (33,33)	7 (36,84)
FA G2	5 (12,82)	1 (5,26)	2 (5,12)	1 (5,26)

Tabla 35: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

En el resto de toxicidades tampoco se observan grandes diferencias entre ambos grupos, aunque en general son más frecuentes en la cohorte con alguna alteración en la hematimetría. Como a continuación se detalla, en el primer grupo la diarrea es más frecuente y de mayor grado, también destaca la incidencia de vómitos, que no los presenta ningún individuo del segundo grupo y la astenia en la que la diferencia tiende a la significación estadística. En el grupo con el hemograma normal, aunque la frecuencia de náuseas es mayor, destaca una mayor incidencia

de G2 en el primer grupo. A continuación, la comparación entre el grupo con el hemograma alterado y el que lo tiene normal:

- Diarrea: 51,28 vs. 31,57% (p = 0,157). G1: 23,07 vs. 26,31%. G2: 23,07 vs. 5,26%. G3: 5,12 vs. 0%.
- Náuseas: 15,38 vs. 26,31% (p = 0,460). G1: 12,82 vs. 21,05%. G2: 7,69 vs. 5,26%.
- Vómitos: 28,18 vs. 0% (p = 0,103). G1: 10,25 vs. 0. G2: 5,12 vs. 0%.
- Síndrome colinérgico G1: 4,12 vs. 15,78% (p = 0,446).
- Mucositis: 28,80 vs. 26,31% (p = 0,880). G1: 23,07 vs. 26,31%. G2: 5,12 vs. 0%.
- Alopecia G1: 5,12 vs. 5,26% (p = 0,983).
- Anorexia: 12,82 vs. 10,52% (p = 0,801). G1: 10,25 vs. 5,26%. G2: 2,56 vs. 5,26%.
- Astenia: 46,15 vs. 21,05% (p = 0,064). G1: 28,20 vs. 10,52%. G2: 15,38 vs. 10,52%. G3: 2,56 vs. 0%.

Al igual que ocurría de forma basal, la hipoalbuminemia predomina en el primer grupo. La bilirrubina se normaliza en todos los individuos del segundo grupo pero en el grupo con alteraciones en el hemograma, ahora hay un individuo que la tiene elevada, ID 19, que previamente la tenía normal.

En cuanto a la eficacia, aunque la diferencia no es significativa es algo mejor en el segundo grupo, lo cual puede ser consecuencia, como ya se ha comentado, de que son analizados en líneas y ciclos más tempranos, precisan menos disminución de dosis y tienen menor afectación metastásica visceral. Además, en el primer grupo las alteraciones hematológicas pueden comprometer el número de ciclos a administrar, así como promover más retrasos. La tasa de control de enfermedad es del 79,48 vs. 94,75% en los que presentan alguna alteración hematológica y los que no, respectivamente (p = 0,132) y la tasa de respuestas es del 15,38% y 26,31%. Sin embargo la incidencia de muerte también es mayor en este segundo grupo, 2,56 vs. 5,26%. Lo mismo ocurre con la supervivencia mediana, 20,32 meses (15,67- 24,96 meses) en el grupo con alguna alteración del hemograma y de 26,35 meses (18,79- 33,92 meses) en el que lo tiene normal (p = 0,218). La supervivencia libre de progresión es de 8,25 meses (6,75- 9,75 meses) y 10,68 meses (8,00- 13,35 meses), respectivamente (p = 0,143).

En el análisis farmacocinético entre el grupo de pacientes que tienen alguna alteración en la hematimetría basal y los que no, se observan algunas diferencias en las medias de algunos parámetros entre ambos:

- V1 medio: 11,98 vs. 12,28 l (p = 0,120).
- V2 medio: 378,06 vs. 383,89 l (p = 0,443).
- CL Irinotecán: 30,52 vs. 32,46 l/h (p = 0,236).
- CL SN-38: 980,22 vs. 1024,73 l/h (p = 0,357).
- ABC Irinotecán: 9,41 vs. 9,76 mg*h/l (p = 0,034), y cuando ajustamos por la dosis ya la diferencia no es significativa (p = 0,106).
- ABC SN-38: 0,36 vs. 0,33 mg*h/l (p = 0,081) y ajustado por la dosis tampoco existen diferencias (p = 0,196).
- ABC SN-38G/dosis: 2,65 vs. 2,30 (p = 0,108).
- IB: 5,08 vs. 4,65 (p = 0,029), diferencia que se pierde al ajustar por la dosis (p = 0,122).

En la medición de la α glicoproteína ácida tampoco hay diferencias en el valor medio entre ambas cohortes, 97,54 g/dl y 82,11 g/dl, respectivamente ($p = 0,711$).

En el análisis del genotipo, cuando analizamos los 3 por separado no se observan diferencias ($p = 0,195$), pero cuando analizamos los que presentan algún alelo*28 frente a los que no, se ve que la frecuencia es mayor en el segundo grupo, diferencia que tiende a la significación estadística, ($p = 0,072$). Pero esta frecuencia del alelo* 28 en el segundo grupo, no va acompañada de mayor toxicidad, aunque la hematimetría sí que empeora, esto es normal ya que parten de una situación de excelencia, y el resto de toxicidades no son destacables tampoco en este grupo. Tampoco hay diferencias cuando analizamos los homocigotos *28/28 con el resto de la población ($p = 0,758$).

- UGTA1*1/1: 51,28 vs. 26,31%.
- UGT1A1*1/28: 35,89 vs. 57,89%.
- UGT1A1*28/28: 12,82 vs. 15,78%.

5.2.10.2 [Anemia previa](#)

Vamos a analizar la influencia de la anemia basal de forma separada, no solo por la alta frecuencia presentada en la muestra, sino porque también ha sido el tema central de muchos análisis. El 60,34% de nuestros pacientes presentan anemia basal, de los que el 94,87% presentan G1 y el 5,12% G2.

Como ya se ha detallado en este apartado y en previos, existen diferencias significativas en algunas de las características basales. En el grupo con anemia basal, la frecuencia de hombres es significativamente mayor, 91,42% frente al 56,52% en el segundo grupo ($p = 0,001$) y también son más los mayores de 70 años, 48,57 vs. 13,4% ($p = 0,005$), este hecho también ocurre cuando analizamos las alteraciones hematológicas basales en su conjunto, pero no existe esa diferencia en el sexo.

Como es lógico, al igual que ocurre en el grupo con alguna alteración en el hemograma basal, los que tienen anemia previa también son analizados en un momento más avanzado de su enfermedad, solo el 20% son analizados en primera línea frente al 43,47% de los del segundo grupo ($p = 0,055$) y en el primer ciclo de cada línea correspondiente el 48,57% y el 60,80%, respectivamente, aunque esta diferencia no es significativa ($p = 0,358$). También son más los individuos del primer grupo que han recibido quimioterapia previa, 91,42% frente al 73,91%, diferencia que tiende a la significación ($p = 0,072$). Tratamiento de radioterapia previa han recibido el 20% y el 21,73% respectivamente ($p = 0,873$).

En el resto de características basales, como ocurre en el análisis previo tampoco existen diferencias, salvo en la incidencia de fumadores, que es mayor en el primer grupo, 20%, y ninguno en el segundo ($p = 0,022$), hecho ya reflejado en el análisis de los hábitos tóxicos. En este grupo, también la incidencia de comorbilidad es similar, pero son más los pacientes del primer grupo que toman otras medicaciones concomitantes, 88,57 vs. 65,21% ($p = 0,032$). A diferencia del análisis previo, en este caso no hay diferencia en la frecuencia de la afectación metastásica visceral ($p = 0,155$).

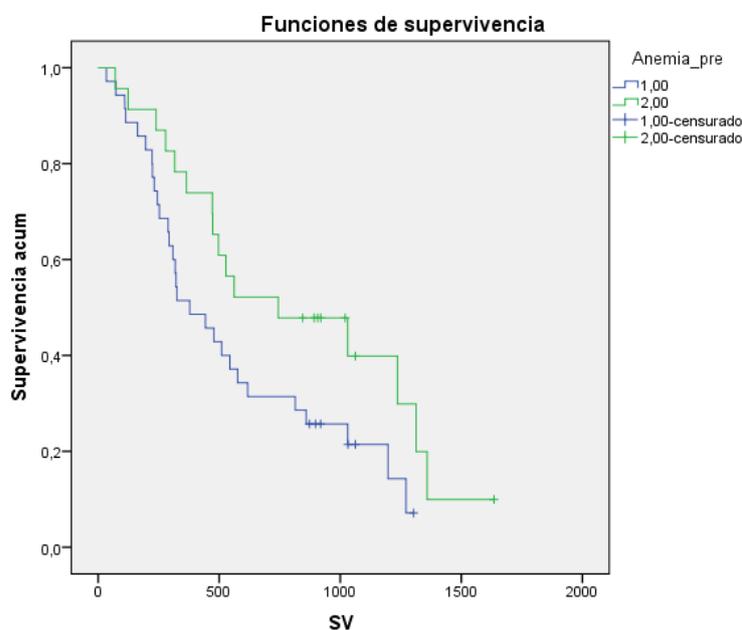
Evidentemente también en el grupo de anemia previa precisan con más frecuencia disminución de dosis, y también el uso de más antieméticos, 91,42 vs. 65,21 ($p = 0,013$).

Tras el ciclo en el perfil hematológico ocurre prácticamente lo mismo que cuando hemos analizado el grupo de pacientes con alguna alteración hematológica basal. En el análisis conjunto de leucopenia, neutropenia, plaquetopenia y anemia, se mantiene la diferencia, el 88,57% de los pacientes del primer grupo presentan alguna alteración, frente al 47,82% del segundo ($p = 0,001$). La incidencia de leucopenia posterior es similar, 34,28 vs. 30,43% ($p = 0,760$) y también la neutropenia, 22,85% y 21,73%, respectivamente ($p = 0,920$). Sin embargo en este grupo también existe una diferencia significativa en la plaquetopenia, 14,14% en el primer grupo, frente a ninguno del segundo ($p = 0,036$) y se mantiene la diferencia importante en la anemia, que es del 88,57% en el primer grupo y del 17,39% en el segundo ($p = 0,0001$).

En el resto de toxicidades, al igual que veíamos en el apartado previo, hay mayor incidencia de astenia, 48,57 vs. 21,73% ($p = 0,039$), síntoma característico de la anemia, pero sobre todo hay que destacar la diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de diarrea, que es del 57,14% en el primer grupo, frente al 26,08% en el segundo ($p = 0,020$). En el resto de toxicidades tampoco en este grupo existen diferencias.

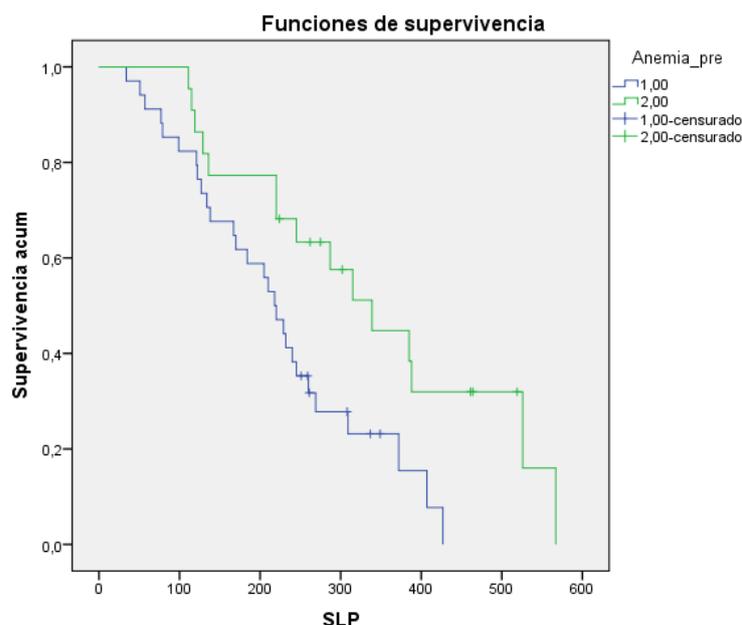
En el análisis de las α glicoproteína ácida, la media es mayor en el grupo con anemia, el 54,28% de estos tienen cifras mayores a la media de la población general frente al 21,73% en el segundo grupo ($p = 0,014$).

Lo más relevante en este grupo es lo referente a la eficacia; en este caso también el segundo grupo presenta mejores datos, y con mayor diferencia. La tasa de control de la enfermedad, es del 72,14% en el primer grupo, frente al 95,65% en el segundo ($p = 0,057$). La supervivencia mediana es de 18,97 (14,25- 23,68 meses) y 27,91 (20,79- 35,02 meses) meses respectivamente ($p = 0,051$), gráfica 11.



Gráfica 11: SVM.

La diferencia es aún mayor en la supervivencia libre de progresión, 7,53 meses (6,22- 8,91 meses) en el grupo con anemia, frente a 11,40 meses (8,91- 13,89 meses) en el otro grupo ($p = 0,011$), gráfica 12.



Gráfica 12: curvas de SLP.

En el análisis farmacocinético hay que destacar que entre los pacientes con anemia, hay un mayor porcentaje de individuos que tienen el aclaramiento del irinotecán menor a la media de la población, 68,57% frente a 39,13% de los que no tienen anemia ($p = 0,027$), pero no existen diferencias en el valor medio de ambas poblaciones, 30,53 vs. 32,12 l/h ($p = 0,599$). Tanto la media del área bajo la curva del irinotecán como el índice biliar es mayor en el grupo de pacientes con anemia, pero cuando ajustamos por la dosis la diferencia deja de ser significativa.

5.2.10.3 Hematocrito (Hto.)

Lo analizamos de forma separada, ya que son muchos los estudios que lo consideran, pero no vemos grandes diferencias respecto al análisis previo del grupo con anemia. En ambos son 35 individuos los que lo tienen disminuido (60,34%); difieren en dos individuos entre ambos grupos: ID 8 y 9 tienen el hematocrito bajo, y no tienen anemia, y en ID 31 y 41 ocurre al contrario, tienen anemia con hematocrito normal.

En las características basales, también en el grupo con el hematocrito disminuido hay un predominio de hombres, el 91,42% frente al 52,17% del grupo con hematocrito normal ($p = 0,001$). Sin embargo, al contrario que con la anemia, entre los pacientes con el hematocrito normal hay más pacientes con 70 años o más, 54,28 vs. 82,60% ($p = 0,026$); tampoco existen diferencias en la distribución por sexos. En este caso tampoco difieren en los hábitos tóxicos.

Tanto en el análisis conjunto de todas las alteraciones hematológicas, como en los pacientes con anemia veíamos que estos eran analizados en un momento más avanzado de su enfermedad, sin embargo en este grupo, aunque siguen siendo menos individuos los analizados en primera línea, 22,85 vs. 39,13%, ya la diferencia no es significativa ($p = 0,183$). Además, en ambas cohortes la frecuencia con la que han recibido quimioterapia previa es similar, 85,71% y 82,60%, respectivamente ($p = 0,749$), también la de radioterapia, 20% y 21,73% ($p = 0,873$).

Hay que destacar una diferencia importante respecto al análisis previo. En este caso los pacientes con el hematocrito disminuido presentan con más frecuencia afectación metastásica

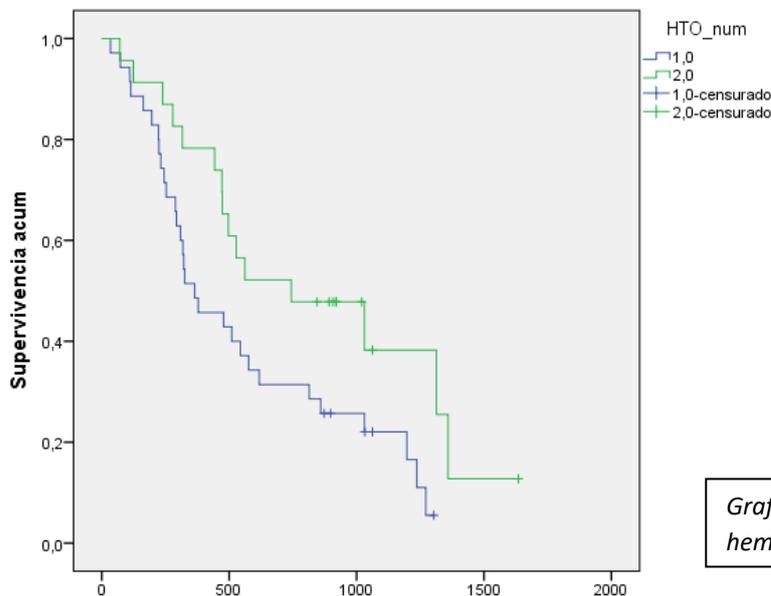
visceral, 94,28%, frente al 73,91% ($p = 0,028$), hecho que también ocurría en el análisis global de todas las alteraciones en la hematimetría. En este grupo el 71,42% de los pacientes tienen metástasis hepáticas, mientras que entre los pacientes con anemia la frecuencia es del 65,71%.

En la hematimetría, tras el ciclo de tratamiento, ocurre exactamente lo mismo que en los dos análisis previos. Continúa habiendo una diferencia significativa en el análisis de todas las alteraciones conjuntamente. No hay diferencias en la incidencia de neutropenia ($p = 0,457$) ni leucopenia ($p = 0,380$) pero sí que entre los pacientes con hematocrito disminuido hay más que también presentan trombopenia, 17,14 vs. 0% ($p = 0,036$).

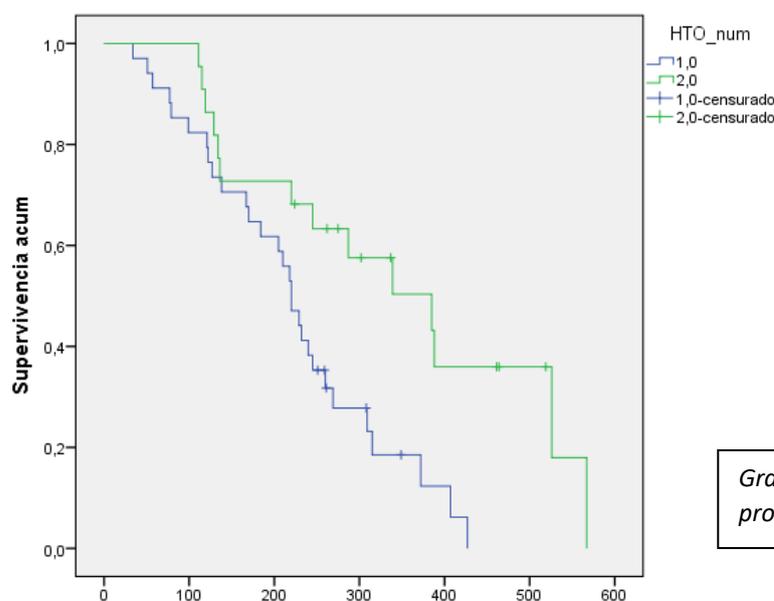
En el análisis de las toxicidades no hematológicas, también los pacientes con la alteración presentan más frecuentemente diarrea, 57,14% frente al 36,08% del otro grupo ($p = 0,020$), pero en este caso no hay diferencias en la frecuencia de astenia ni en el resto de toxicidades.

También los pacientes con disminución del hematocrito presentan valores más altos de α glicoproteína ácida, el 57,14% tienen un valor mayor a la media de la población, frente al 17,39% del otro grupo ($p = 0,003$).

Cuando comparamos la eficacia del tratamiento en los pacientes con y sin anemia veíamos que la diferencia entre ellos era mayor que la observada entre los grupos con y sin alguna alteración en el hemograma basal, y en el caso del hematocrito esta diferencia es aún mayor. La supervivencia mediana es de 18,90 meses (14,19- 23,61 meses) en el grupo que lo tiene bajo, frente a 28,47 meses (21,04- 35,91 meses) en el otro grupo ($p = 0,033$) (gráfica 13). Lo mismo ocurre con la supervivencia libre de progresión, 7,48 meses (6,17- 8,79 meses) frente a 11,62 meses (8,98- 14,26 meses) ($p = 0,006$) (gráfica 14). Sin embargo en el análisis de este subgrupo, no hay diferencias en la tasa de control de enfermedad, 77,14 vs. 95,65 ($p = 0,245$).



Gráfica 13: Supervivencia según cifras de hematocrito.



Grafica 14: Supervivencia libre de progresión según el hematocrito.

En el análisis farmacocinético, al igual que ocurría en el grupo de pacientes con anemia, son más los que tienen el aclaramiento de irinotecán menor a la media de la población, 68,57 vs. 39,13% ($p = 0,027$). Pero no existe ninguna diferencia en la media de los demás parámetros entre ambos grupos.

5.2.10.4 Leucopenia y neutropenia

Brevemente describiremos en lo que influyen ambas alteraciones, ya que en ambas el número de individuos es escaso.

El 20,68% de nuestros pacientes presenta leucopenia basal. Una causa de esto puede ser que solo el 8,30% de los pacientes ha sido analizado en primera línea, frente al 34,78% de los que no tienen leucopenia ($p = 0,073$), y que el 100% de ellos habían recibido quimioterapia previamente, frente al 80,43% de los que no presentan esta alteración ($p = 0,096$); la administración de radioterapia previa es similar en ambos grupos, 25 vs. 19,56% ($p = 0,679$). En la cohorte con leucopenia basal destaca la incidencia de vómitos, 25% frente al 4,34% en los pacientes con recuento leucocitario basal normal ($p = 0,023$), aunque todos reciben antieméticos, mientras que en el otro grupo solo los reciben el 76,08% ($p = 0,060$). Al igual que ocurría en el grupo con alguna alteración en el hemograma basal alterado y en el grupo con anemia, en estos también la astenia es más frecuente, 66,66 vs. 30,43% ($p = 0,021$). A nivel hematológico, la leucopenia aumenta de forma importante en el grupo que no la tenía basalmente, presentándola tras el ciclo el 78,26% de los pacientes, y por el contrario en el grupo que la tenía basalmente disminuye, solo el 25% la presentan. La plaquetopenia también es mayor tras el tratamiento en el grupo que no tenía leucopenia basal, presente en el 93,47% frente al 75% en el grupo con leucopenia basal, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,061$). En el análisis farmacocinético no existen diferencias entre ambos grupos. En el grupo con leucopenia, el 100% consiguen algún control de la enfermedad, y en el otro grupo el 80,43% ($p = 0,096$). Pero no existen diferencias significativas entre ambos grupos en la supervivencia mediana, 20,38 vs. 22,49 meses ($p = 0,922$) ni en la supervivencia libre de progresión, 10,05 vs. 8,94 meses ($p = 0,441$).

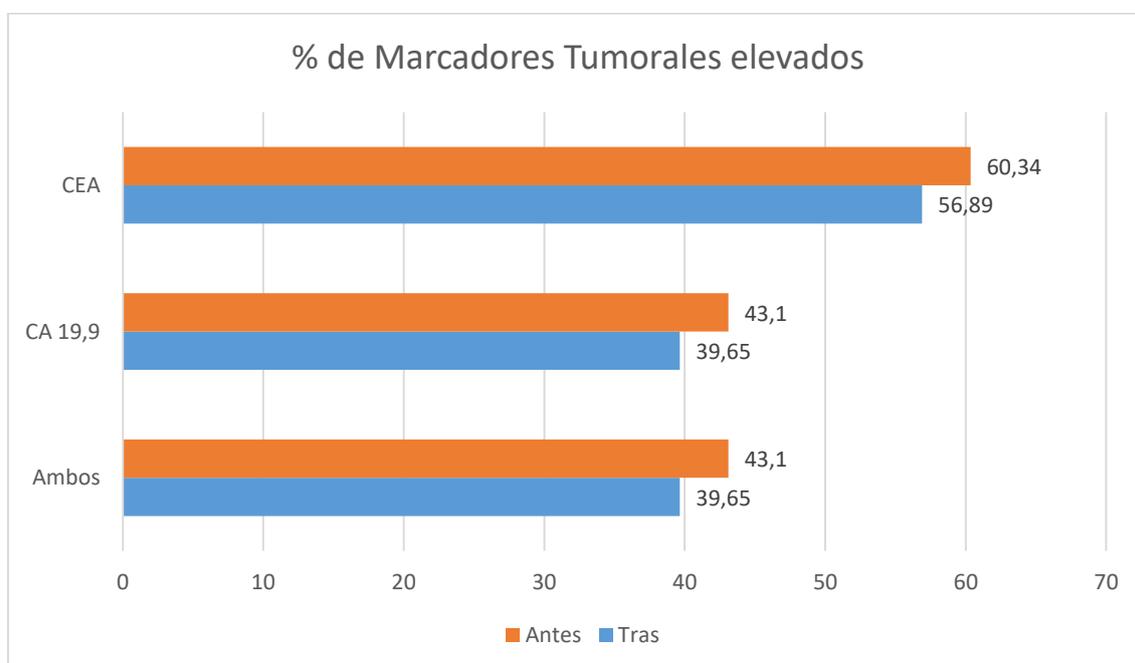
Solo cuatro de nuestros pacientes tienen neutropenia basal, 6,89% del total: ID 21 y 28 neutropenia G1, y G2 en ID 19 y 54. En este grupo se ve mayor incidencia de vómitos, ya que 2 de ellos los presentan, lo que supone el 50%, frente a 3 individuos en el otro grupo, que representan el 5,55% ($p = 0.002$). La astenia también es más frecuente en estos, como ocurría con la anemia y la leucopenia, 100 vs. 33,33% ($p = 0,008$). No existen diferencias significativas en la supervivencia mediana, 13,18 vs. 23,41 meses ($p = 0,101$), ni en la supervivencia libre de progresión, 5,51 vs. 9,41 meses ($p = 0,103$). Destaca que los cuatro pacientes con neutropenia basal presentan control de la enfermedad, frente al 83,33% del otro grupo ($p = 0,374$).

No hay diferencias en el análisis farmacocinético.

5.2.11 MARCADORES TUMORALES ELEVADOS

Al igual que la LDH, los marcadores tumorales (MT) es frecuente que se eleven cuando hay mayor carga tumoral, pero esto no ocurre siempre. En algunos pacientes, normalmente en los que los tienen elevados desde el inicio nos sirven para ver la evolución de la enfermedad, y en ocasiones actúan como una alarma al elevarse. Considerando valores normales del antígeno carcinoembrionario (CEA) hasta 6ng/ml y del antígeno carbohidratado 19.9 (CA 19.9) hasta 37 U/ml, el 63,79% de los pacientes tienen elevado uno o los 2 marcadores. En la gráfica 15 se presenta la frecuencia en la que están elevados antes y tras el ciclo.

En las características basales de ambos grupos no existen grandes diferencias. En el primer grupo el 78,37% son varones, 21,62% mujeres, y en el segundo el 71,42% hombres y 28,57% mujeres ($p = 0,66$). La edad media es ligeramente superior en el primer grupo, 64,63 años, frente a 62,92 años ($p = 0,366$).



Gráfica 15: elevación de los marcadores tumorales (MT) antes y tras el tratamiento.

En el PS tampoco existen diferencias significativas ($p = 0,606$), pero es algo peor en el primer grupo, lo que puede ser consecuencia de que el aumento de los marcadores tumorales venga de la mano de más carga tumoral, como también refleja el hecho de que más individuos tengan metástasis hepáticas, como luego veremos, lo cual puede conllevar a un deterioro del estado general: PS 0-1: 91,89 vs. 95,23%; PS 2: 5,4 vs. 4,76%; PS 3: 2,7 vs. 0% ($p = 0,606$). A esto hay que añadir que el 77,27% de los pacientes con elevación de los marcadores tumorales presentan algún tipo de comorbilidad ($p = 0,389$), frente al 66,66% del otro grupo. También en el grupo que los presentan elevados, precisan de un mayor uso de medicaciones concomitantes diferentes a las dirigidas contra la enfermedad neoplásica, 81,81 vs. 77,77% respectivamente, aunque esta diferencia tampoco es significativa ($p = 0,712$).

El consumo de tóxicos es similar entre ambos, en el primer grupo el 13,51% son fumadores y el 40,54% consumen alcohol, mientras que en el grupo con valores normales son el 9,52% y el 47,61% respectivamente.

En el primer grupo más pacientes que en el segundo tienen cáncer de recto, 37,83 vs. 23,80%, por lo que como luego veremos también han recibido con más frecuencia radioterapia; y en el colon el 62,16 y 76,19% respectivamente ($p = 0,560$). Tampoco hay diferencias en si este ha sido resecado o no, 86,36% de los pacientes del primer grupo habían sido sometidos a resección del tumor primario, frente al 83,33% del segundo grupo ($p = 0,757$). El gen RAS (K/N RAS) está mutado en el 36,36% de los pacientes del primer grupo, frente al 47,22% en el segundo ($p = 0,418$).

Hay que destacar la diferencia observada en la localización de las metástasis, que como es de esperar, el grupo de pacientes con elevación de los marcadores tumorales presentan mayor afectación visceral, 94,44% frente al 72,72% del segundo grupo ($p = 0,020$). Esta diferencia se mantiene al separar los que presentan metástasis hepáticas y los que no, 81,08% en el primer grupo, frente al 42,85% en el segundo ($p = 0,001$). Sin embargo no existen diferencias significativas cuando analizamos las técnicas locales hepáticas realizadas, que son más frecuentes en el segundo grupo: resección hepática 21,62 vs. 28,57%; radiofrecuencia 2,70 vs. 9,52% y colocación de drenaje biliar 0 vs. 4,76%. Una explicación a esto es que si son pacientes con menos afectación visceral, menor carga tumoral, es más frecuente que la actitud inicial del tratamiento haya sido radical.

No hay diferencias significativas ni en el número de línea en el que son analizados ($p = 0,356$) ni en el número de ciclo dentro de dicha línea ($p = 0,134$): en el grupo con marcadores tumorales normales son más los analizados en primera línea, 24,32% frente al 38,09%, y en otras líneas el 75,67% y 61,9% respectivamente. Sin embargo en el primer grupo se analizan más individuos en el primer ciclo de cada línea, 59,45 vs. 42,85%, en otros ciclos 40,54 vs. 57,14%, lo que puede contribuir a que en el segundo grupo la quimioterapia ya haya comenzado a hacer efecto y el descenso de los marcadores sea un reflejo de esto.

Como ya hemos comentado el primer grupo ha recibido radioterapia con más frecuencia, por la mayor incidencia de localización rectal en este grupo, 24,32 vs. 14,28%, pero el grupo con marcadores tumorales normales ha recibido más quimioterapia, 78,37 vs. 95,23%, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,071$). En régimen de adyuvancia lo han recibido el 63,63% y el 18,88% respectivamente ($p = 0,0001$).

En el momento del análisis, el 27,02% de los pacientes del primer grupo precisa disminución de dosis, y en el segundo el 33,33%; son tratados con dosis de irinotecán de 150 mg/m² el 8,1% y el 9,52% respectivamente, lo que provoca que la dosis media sea ligeramente mayor en la

población con marcadores tumorales elevados, 290,49 vs. 281,40 mg. Se administra anticuerpo concomitante al régimen de FOLFIRI con más frecuencia en el segundo grupo, 72,97 vs. 85,71%, diferencia no significativa ($p = 0,210$). El uso de antieméticos no difiere entre ambos grupos, es del 77,77% y del 86,36%, respectivamente ($p = 0,418$).

En el resto de características basales tampoco existen grandes diferencias entre ambos grupos. Más pacientes del primer grupo tienen el área de superficie corporal disminuido, 51,35 vs. 38,09% ($p = 0,418$), lo cual va acompañado de mayor frecuencia de hipoalbuminemia en este grupo, 8,10% y ningún individuo en el segundo grupo ($p = 0,164$). La frecuencia de hiperbilirrubinemia también es mayor en estos, 10,81 vs. 4,76% ($p = 0,387$); que como luego veremos también presentan con más frecuencia patrón de colestasis, lo cual se relaciona con la mayor frecuencia de metástasis hepáticas que presentan. Sin embargo más pacientes del segundo grupo presentan algún grado de insuficiencia renal, entre ellos, dos pacientes presentan la creatinina elevada y al calcular el filtrado glomerular, en el primer grupo lo tienen disminuido el 5,4% y en el segundo el 23,80%, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,051$).

Al contrario de lo que ocurría con otros parámetros descritos, en la hematimetría hay más individuos con alguna alteración en el grupo con los marcadores normales, tanto antes como tras el ciclo, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. En esto puede influir el que los individuos son analizados en ciclos posteriores dentro de cada línea correspondiente. Inicialmente la frecuencia de anemia es similar en ambos grupos ($p = 0,784$) y el resto de alteraciones son más frecuentes en el segundo grupo, aunque destaca mayor plaquetopenia G2 y anemia G2 en el primer grupo. Tras el ciclo continúa habiendo más alteraciones en el segundo grupo, salvo la anemia, que es más frecuente en el primero. Tal y como ocurría de forma basal, hay plaquetopenia y anemia G2 en el primer grupo y no entre los individuos con marcadores normales. En ambos grupos destaca el aumento en la leucopenia (16,22% en el primer grupo y 14,28% en el segundo) y en la neutropenia (10,81% y 38,09%), y en ambos el aumento de la frecuencia del G2 es similar. La frecuencia de la alteración en las plaquetas continúa sin grandes cambios en ambos. En la tabla 36 se detallan las alteraciones y grados en ambos grupos.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	MT ELEVADOS n (%)	MT NORMALES n (%)	MT ELEVADOS n (%)	MT NORMALES n (%)
Leucopenia G1	5 (13,51)	5 (23,80)	10 (27,02)	7 (33,33)
Leucopenia G2	1 (2,70)	1 (4,76)	2 (5,4)	2 (9,52)
Neutropenia G1	1 (2,70)	1 (4,76)	4 (10,81)	8 (38,09)
Neutropenia G2	1 (2,70)	1 (4,76)	2 (5,40)	2 (9,52)
Plaquetopenia G1	1 (2,70)	2 (9,52)	2 (5,40)	2 (9,82)
Plaquetopenia G2	1 (2,70)	0	2 (5,40)	0
Anemia G1	20 (54,05)	12 (57,14)	22 (59,45)	11 (52,38)
Anemia G2	2 (5,40)	0	2 (5,40)	0

Tabla 36: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 $10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: 2-5 $10^3/\mu\text{L}$; plaquetas 135-450 $10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	MT ELEVADOS n (%)	MT NORMALES n (%)	MT ELEVADOS n (%)	MT NORMALES n (%)
ALT G1	3 (8,1)	2 (9,52)	5 (13,51)	3 (14,28)
AST G1	4 (10,81)	5 (23,80)	4 (10,81)	4 (19,04)
AST G2	0	1 (4,76)	0	0
GGT G1	13 (35,13)	7 (33,33)	9 (24,32)	5 (23,80)
GGT G2	8 (21,62)	1 (4,76)	5 (13,51)	1 (4,76)
GGT G3	5 (13,51)	2 (9,52)	6 (16,21)	2 (9,52)
FA G1	15 (40,54)	4 (19,04)	16 (43,24)	4 (19,04)
FA G2	4 (10,81)	2 (9,52)	2 (5,40)	1 (4,76)

Tabla 37: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

Como ya hemos comentado, secundario a una mayor incidencia de metástasis hepáticas en el primer grupo, en estos también la incidencia de colestasis es superior, 47,22% frente al 22,72%, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,062$). Sin embargo el patrón de citolisis es ligeramente superior en el segundo grupo, mayor ALT y AST en el segundo grupo. Tras el ciclo de tratamiento no hay grandes diferencias en la distribución: en ambos grupos, aumenta ligeramente la frecuencia de la alteración de la ALT; hay diferencias en la frecuencia de alteración de la AST, que disminuye en el segundo grupo, desaparece el G2, y en el primero se mantiene similar; aunque en ambos grupos disminuye la frecuencia en la que esta elevada la GGT, lo hace más en el primero (16,22 vs. 9,53%) y también en el grado, mientras que en el segundo grupo la disminución es en el G1; en ambos grupos disminuye la frecuencia de FA G2. En la tabla 37 se detallan las alteraciones en las transaminasas en ambos grupos.

Detallados los cambios presentados en ambos grupos:

-En el grupo con marcadores tumorales elevados:

- ALT: aumenta un 5,41%. Disminuye ID 19 (de G1 a normal). Aumenta ID 30, 42 y 50 (de normal a G1).
- AST: igual la frecuencia, varían los pacientes. Disminuye ID 19 (de G1 a normal). Aumenta ID 42 (de normal a G1).
- GGT: disminuye un 16,22%. Disminuye ID 4, 14, 29, 36, 40 y 57 (de G1 a normal); ID 10 y 19 (de G2 a G1). Aumenta ID 50 (de G2 a G3).
- FA: disminuye un 2,71%. Disminuye ID 23 y 48 (de G1 a normal); ID 19 y 22 (de G2 a G1). Aumenta ID 7 (de normal a G1).

-En el grupo con marcadores tumorales normales:

- ALT: aumenta un 4,76%. Aumenta ID 16 (de normal a G1).
- AST: disminuye un 9,53%. Disminuye ID 13, 37 y 56 (de G1 a normal); ID 21 (de G2 a G1).
- GGT: disminuye un 9,53%. Disminuye ID 20 y 21 (de G1 a normal).
- FA: disminuye un 4,77%. Disminuye ID 44 (de G1 a normal); ID 13 (de G2 a G1).

Cuando valoramos los marcadores séricos indicativos de enfermedad, también es importante analizar la lactato deshidrogenasa (LDH) como hemos ido comentando, y las alteraciones en esta

van acorde con lo que sucede con los marcadores tumorales: más individuos la tienen elevada antes del ciclo de tratamiento, 29,72 vs. 14,28%, y también tras el mismo, 24,37 vs. 4,76%, en el grupo con los MT elevados, aunque las diferencias no son significativas, y la normalizan más individuos en el segundo grupo.

Evolución de los marcadores tumorales de digestivo:

- CEA: previo al ciclo lo tenían elevado 35 individuos (60,34%) , y tras el ciclo 33 (56,89%), por lo que la frecuencia disminuye en un 3,45%:
 - Disminuye pero continua elevado en: ID 2, 3, 4, 15, 19, 22, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 34, 39, 46, 49 y 58.
 - Entre los que lo tenían elevado aumenta en: ID 1, 7, 8, 9, 10, 23, 24, 27, 28, 33, 40, 48, 50, 52, 53 y 57.
 - Aumenta entre los que lo tenían normal en: ID 6.
 - Normalizan: ID 14 y 38.
- CA 19.9: previo al ciclo estaba elevado en 25 individuos y tras el ciclo en 23:
 - Disminuye pero continua elevado en: ID 2,4, 7, 15, 19, 22, 28, 29, 34, 36, 48, 51, 57 y 58.
 - Aumenta entre los que lo tenían elevado: ID 8, 23, 24, 30, 39 y 50.
 - Normalizan: ID 3, 13, 14, 26 y 43.
 - Aumenta entre los que lo tenían normal: ID 1, 6 y 38.
- Ambos marcadores tumorales: basalmente están elevados en el 43,10% de los pacientes y tras el ciclo en el 39,65%.

En el resto de toxicidades analizadas, no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático, no existen diferencias significativas entre ambos grupos. En general son más frecuentes en el primer grupo, pero los grados son similares. Lo más destacable es que tanto la incidencia de astenia como el grado son mayores en el primer grupo. A continuación se detalla la frecuencia y los grados de las mismas:

- Diarrea: 40,54 vs. 52,38% (p= 0,536). G1: 21,62 vs. 28,57%. G2: 16,21 vs. 19,04%. G3: 2,70 vs. 4,76%.
- Náuseas: 21,62 vs. 19,04% (p= 0,712). G1: 13,51 vs. 19,04%. G2: 8,10 vs. 0%.
- Vómitos: 10,81 vs. 9,52% (p= 0,387). G1: 8,10 vs. 4,76%. G2: 2,70 vs. 4,76%.
- S. colinérgico G1: 8,10 vs. 9,52% (p= 0,581).
- Mucositis: 27,02 vs. 28,57% (p= 0,573). G1: 24,32 vs. 23,80%. G2: 2,70 vs. 4,76%.
- Alopecia G1: 5,40 vs. 4,76% (p= 0,866).
- Anorexia: 10,81 vs. 14,28% (p= 0,264). G1: 5,40 vs. 14,28%. G2: 5,40 vs. 0%.
- Astenia: 43,24 vs. 28,57% (p= 0,191). G1: 27,02 vs. 14,28%. G2: 13,51 vs. 14,28%. G3: 2,70 vs. 0%.

Al igual que de forma basal, hay más individuos con hipoalbuminemia en el primer grupo, 2,70%, y ninguno en el segundo grupo, y con la hiperbilirrubinemia ocurre exactamente lo mismo, 2,70% frente a ninguno. La creatinina se normaliza en todos, y el filtrado glomerular se normaliza en un individuo de los dos que lo tenían alterado en el primer grupo y en dos de los cinco del segundo.

En la tasa de control de enfermedad no hay diferencias, 86,48 vs. 80,95% ($p=0,661$), pero sí que son más individuos del segundo grupo los que consiguen respuesta parcial, 13,51% frente al 28,57%. Tanto la supervivencia mediana como la supervivencia libre de progresión son mayores en el segundo grupo, aunque las diferencias no son significativas:

- SVM: 21,39 (16,14- 26,63) vs. 25,07 (17,93- 32,22) meses ($p=0,369$).
- SLP: 8,8 (7,18- 10,41) vs. 10,56 (7,4- 13,64) meses ($p=0,424$).

En el análisis farmacocinético, no se ven que las variaciones en los marcadores tumorales produzcan diferencias significativas entre ambos grupos.

No hay diferencias en la frecuencia de los genotipos de UGT1A1 ($p=0,458$). Comparando los que tienen algún alelo*28 frente a los que no, tampoco existen diferencias ($p=0,418$). A continuación se detallan las frecuencias, y aunque la diferencia no sea significativa ($p=0,123$), sí que es importante destacar la alta frecuencia de homocigotos para el alelo *28 en el segundo grupo, lo que puede explicar la mayor incidencia de neutropenia y diarrea en este segundo grupo.

- UGT1A1*1/1: 40,54 vs. 47,61%.
- UGT1A1*1/28: 51,35 vs. 28,57%.
- UGT1A1*28/28: 8,10 vs. 23,80%.

Los 2 pacientes con los MT más elevados, se detallan a continuación:

-ID 22: el paciente que más elevados los tiene. Varón de 67 años, con PS 1. No tiene hábitos tóxicos. Presenta el área de superficie corporal disminuida ($1,77m^2$) e hipoalbuminemia (el que más baja la tiene). Presenta metástasis hepáticas y previamente ha sido sometido a resección hepática. Presenta colestasis disociada basal (GGT G2 y FA G2). También tiene elevada la LDH. Es analizado en el primer ciclo de una quinta línea, que la recibe con disminución de dosis y se le administra el FOLFIRI en combinación con cetuximab.

Tras el ciclo:

- Continúa con hipoalbuminemia, pero ha aumentado un 4,16%.
- Persiste anemia G1.
- Ligero empeoramiento del perfil hepático: GGT G3 y FA G1.
- Toxicidades: diarrea G1, mucositis G1 y astenia G1.
- Normaliza LDH. Disminuye CEA un 61,48%, aunque se mantiene elevado y el CA 19.9 disminuye un 62,89%, pero también continúa elevado.

En la valoración de respuesta presenta respuesta parcial

En el análisis farmacocinético de los pacientes con marcadores tumorales elevados es el que menor aclaramiento de irinotecán (también el que menor lo tiene dentro de la población general) y mayor área bajo la curva de SN-38 tiene (también en la población general). Esto último puede justificar tanto la respuesta como la toxicidad.

Dentro de los subanálisis realizados de los analizados en el primer ciclo, en otras líneas, los jóvenes, los que tienen la bilirrubina normal, del de no fumadores, de los que han recibido quimioterapia previa, de los que reciben anticuerpo concomitante, de los que presentan

colestasis basal, de los que no han sido sometidos a ninguna técnica hepática y del de los pacientes con primario en el colon destaca por los mismos parámetros farmacocinéticos. En la subpoblación con hipoalbuminemia basal destaca por estos mismos parámetros y por presentar el que mayor aclaramiento de irinotecán.

Presenta genotipo UGT1A1*1/1.

-ID 24: varón de 40 años, el más joven dentro del grupo con marcadores tumorales elevados, y es el segundo que más elevados los tiene. Presenta PS 3, por lo que también es el que peor PS tiene de esta subpoblación y de la población general. Es fumador.

Es analizado en segunda línea de tratamiento para enfermedad avanzada, en el primer ciclo, y recibe el tratamiento de FOLFIRI en combinación con bevacizumab.

Entre sus características basales destaca que tiene la superficie corporal ligeramente disminuida (1,89 m²), y no presenta comorbilidades. Tiene metástasis hepáticas que condicionan una alteración del perfil hepático: ALT G1, GGT G3 y FA G2 (también puede estar influenciado por toxicidad de la quimioterapia previa). En la hematimetría, solo destaca anemia G1. Es el que más elevada tiene la LDH.

Tras el ciclo presenta:

- Astenia G1.
- Persiste anemia G1.
- Perfil hepático sin cambios: ALT G1, GGT G3; y FA G2.
- Disminuye la LDH un 29,34%.
- Aumenta el CEA un 36,60% (el mayor) y el CA 19.9 un 119,78%.

En la valoración de respuesta presenta enfermedad en progresión

En el análisis farmacocinético, presenta el aclaramiento de irinotecán menor a la media de la población, el aclaramiento de SN-38 mayor a la media, el área bajo la curva de irinotecán mayor y el área bajo la curva de SN-38 menor.

El tener menor área bajo la curva de SN-38 puede justificar la falta de eficacia y a su vez la escasa toxicidad; aunque el mayor ABC irinotecán no implica mayor toxicidad hematológica en este caso.

Presenta genotipo UGT1A1*1/28.

5.2.12 LACTATO DESHIDROGENASA (LDH) ELEVADA

La enzima catalizadora lactato deshidrogenasa (LDH), solo esta elevada inicialmente en 14 pacientes del total, el 24,13%.

La distribución por sexos en ambos grupos es bastante similar, en ambos predominando los hombres como en la población general, 71,42 vs. 77,27%, mujeres: 28,57 vs. 22,77% (p = 0,656). La edad media del grupo con la LDH elevada es ligeramente mayor, 65,05 años, frente a 63,61 años (p = 0,656). El PS es peor en el primer grupo, diferencia estadísticamente significativa (p = 0,014), lo cual puede ser tanto por la mayor edad, como porque la elevación de LDH generalmente va unida a una mayor carga tumoral, PS 0-1: 78,57 vs. 97,72%; PS 2: 14,28 vs. 2,27% y PS 3: 7,14 vs. 0%.

En cuanto a los hábitos tóxicos, estos predominan en el grupo con LDH normal, siendo la incidencia de fumadores del 7,14% frente al 13,63% ($p = 0,516$), y el consumo de alcohol del 21,42% y 50% en los que tienen el valor de la LDH y los que no respectivamente, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,060$). La incidencia de comorbilidad es similar en ambos grupos, 78,57 vs. 68,15%, así como el uso de medicación concomitante, 92,85% y 75% ($p = 0,151$).

El tumor primario es de origen colónico en el 64,28% de los pacientes del primer grupo frente al 68,18% del segundo, y rectal en el 35,71% y 31,81%, respectivamente ($p = 0,384$); también es similar el porcentaje de pacientes que han sido sometidos a resección del mismo, 92,85 vs. 81,81% respectivamente ($p = 0,320$). El gen RAS (K/N RAS) está mutado en el 35,71% de los pacientes con la LDH elevada y en el 45,45% de los que la tienen normal ($p = 0,522$).

El 92,85% de los pacientes del primer grupo presentan metástasis viscerales, solo un paciente no las tiene, y en el segundo grupo las presentan el 84,09%, diferencia que no es significativa ($p = 0,407$). Más pacientes del primer grupo presentan metástasis hepáticas, 85,71% frente al 61,36% ($p = 0,091$), lo cual va acorde con que son analizados en líneas posteriores, y con que el valor de la LDH es reflejo de mayor carga tumoral; a su vez esto conlleva que de forma basal el perfil hepático este más alterado en este primer grupo como luego veremos. En cuanto a las técnicas locales a este nivel, la resección hepática previa es más frecuente en el primer grupo, 42,85% frente al 18,18% del segundo grupo, pero la radiofrecuencia es más habitual entre los pacientes con LDH normal, no habiendo ninguno en el primer grupo, frente al 6,81% del segundo, y el único individuo al que se le ha colocado un drenaje biliar también pertenece al segundo grupo.

Al estudiar el momento en el que son analizados, no hay diferencias estadísticamente significativas, pero sí que vemos que los pacientes del primer grupo son analizados en líneas más avanzadas: solo el 14,28% de ellos son analizados en primera línea, mientras que en el segundo grupo el 34,09%; sin embargo son más los analizados en el primer ciclo dentro de la línea correspondiente, 64,28 vs. 50%, y en otros ciclos 35,71 vs. 50% ($p = 0,351$), lo cual también puede influir, ya que al ser analizados en ciclos posteriores, la quimioterapia puede haber contribuido al descenso de este parámetro en el segundo grupo.

El primer grupo había recibido más tratamientos dirigidos contra la neoplasia previamente como es esperable por ser analizados en líneas posteriores, pero la diferencia no es significativa, el 92,85% habían recibido quimioterapia y el mismo porcentaje radioterapia, mientras que en el segundo grupo, habían recibido quimioterapia el 81,81% ($p = 0,320$) y radioterapia el 20,45% ($p = 0,938$).

En el primer grupo el 28,57% de los pacientes precisan disminución de dosis, frente al 29,54% del segundo y el irinotecán se administra a dosis de 150 mg/m² al 7,14% y al 9,09% respectivamente. Aunque estas cifras sean similares, la dosis media administrada es menor en el primer grupo, 269,17 mg y 292,94 mg. También la administración concomitante de algún anticuerpo al régimen de FOLFIRI es similar en ambos, 71,42% y 79,54% respectivamente ($p = 0,520$). En el primer grupo son más los individuos que precisan el uso de antieméticos, 92,85% frente al 75% del segundo grupo ($p = 0,195$), que puede ser debido al peor estado general y que

al ser analizados en líneas más avanzadas, a veces se administran sistemáticamente si previamente los han necesitado.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	LDH elevada n (%)	LDH normal n (%)	LDH elevada n (%)	LDH normal n (%)
Leucopenia G1	2 (14,28)	8 (18,18)	3 (21,42)	14 (31,81)
Leucopenia G2	0	2 (4,54)	1 (7,14)	3 (6,81)
Neutropenia G1	0	2 (4,54)	1 (7,14)	11 (25)
Neutropenia G2	0	2 (4,54)	1 (7,14)	3 (6,81)
Plaquetopenia G1	0	3 (6,81)	1 (7,14)	3 (6,81)
Plaquetopenia G2	0	1 (2,27)	0	2 (4,54)
Anemia G1	9 (64,28)	21 (47,72)	9 (57,14)	23 (52,27)
Anemia G2	1 (7,14)	1 (2,27)	23 (7,14)	1 (2,27)

Tabla 38: Incidencia de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 $10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: 2-5 $10^3/\mu\text{L}$; plaquetas 135-450 $10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

En el resto de las características basales no hay grandes diferencias, la bilirrubina esta elevada en el 7,14% de los pacientes con LDH elevada y en el 9,09% de los que la tienen normal. En el primer grupo ningún individuo tiene la creatinina elevada, 2 en el segundo grupo, pero cuando calculamos el filtrado glomerular, 1 paciente del primer grupo (ID 50) lo tiene disminuido, frente 6 pacientes (13,63%) del segundo grupo. En el porcentaje de pacientes con el área de superficie corporal disminuida, tampoco existen diferencias significativas, 50 vs. 45,45% respectivamente, sin embargo la hipoalbuminemia predomina en los primeros, 14,28% y 2,27% respectivamente ($p = 0,077$).

En el análisis hematológico, no hay grandes diferencias ni antes ni tras el ciclo. De forma basal, salvo la frecuencia de anemia que es mayor en el primer grupo, el resto de parámetros están más alterados en el segundo grupo, y también el grado de alteración, pero esta diferencia no es significativa cuando analizamos conjuntamente la leucopenia y/o neutropenia y/o trombopenia y/o anemia ($p = 0,300$). Tras el ciclo, la distribución sigue siendo similar, predominando la anemia en el primer grupo y el resto de las alteraciones en el segundo, aunque en este caso destaca mayor leucopenia y neutropenia G2 en el primer grupo. En ambos grupos lo que más aumenta es la incidencia de leucopenia y neutropenia: en el primer grupo destaca el aumento de neutropenia G2 y en el segundo el aumento en la incidencia, de hasta un 31,81%. El aumento en la trombopenia es escaso en ambos grupos, pero en los pacientes con la LDH normal destaca que hay un aumento de G2. En la tabla 38 se detallan las frecuencias y grados en ambos grupos.

Descripción evolutiva en ambos grupos:

-En el grupo con LDH elevada:

- Leucopenia: aumenta el 14,28%. Aumenta ID 9 (de normal a G1); ID 35 (de normal a G2).
- Neutropenia: aumenta el 14,28%. Aumenta ID 37 (de normal a G1); ID 35 (de normal a G2).

- Plaquetopenia: aumenta el 7,14%. Aumenta ID 35 (de normal a G1).
- Anemia: sin cambios en la frecuencia ni el grado. Disminuye ID 24 (de G1 a normal). Aumenta ID 9 (de normal a G1).

-En el grupo con LDH normal:

- Leucopenia: disminuye el 14,11%. Disminuye ID 16, 28 y 52 (de G1 a normal). Aumenta ID 47 (de G1 a G2); ID 3, 8, 12, 18, 23, 29, 34, 41, 45 y 55 (de normal a G1).
- Neutropenia: aumenta el 22,72%. Disminuye ID 28 (de G1 a normal); ID 54 (de G2 a G1); ID 19 (de G2 a normal). Aumenta ID 8, 11, 12, 18, 29, 42, 45, 52 y 55 (de normal a G1); ID 32, 34 y 37 (de normal a G2).
- Plaquetopenia: aumenta el 2,27%. Aumenta ID 19 (de G1 a G2); ID 49 (de normal a G1).
- Anemia: aumenta el 4,54%. Disminuye ID 14, 17, 24, 28, 29, 31, 39, 45, 47, 52 y 55 (de G1 a normal). Aumenta ID 3, 4, 15, 18, 21, 26, 34, 41, 43, 44 y 57 (de normal a G1).

Como ya hemos comentado el perfil hepático está más alterado en general en el primer grupo, lo cual puede ser consecuencia de la mayor frecuencia de metástasis hepáticas en estos. En estos la incidencia de colestasis es significativamente superior, 64,28 vs. 29,54% ($p = 0,020$). Tras el ciclo a excepción de la AST, el resto de parámetros están más frecuentemente alterados en el primer grupo. En ambos lo único que aumenta es la frecuencia en la alteración en la ALT, a costa de G1, pero en el primer grupo de forma considerable, hasta un 21.43%. La GGT en ambos grupos disminuye de forma similar, aunque en el primer grupo, se produce un aumento en la incidencia de G3 y disminuyen la G1 y G2. La frecuencia en la elevación de la FA disminuye en el primero, sin embargo aumenta ligeramente en el segundo grupo y hay que destacar que lo hace a costa de G2. En la tabla 39 se detallan ambos grupo.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	LDH elevada n (%)	LDH normal n (%)	LDH elevada n (%)	LDH normal n (%)
ALT G1	1 (7,14)	3 (6,81)	4 (28,57)	4 (9,09)
AST G1	3 (21,42)	6 (13,63)	1 (7,14)	5 (11,36)
AST G2	0	1 (2,27)	0	0
GGT G1	4 (28,57)	16 (36,36)	2 (14,28)	12 (27,27)
GGT G2	4 (28,57)	5 (11,36)	3 (21,42)	3 (6,81)
GGT G3	4 (28,57)	3 (6,81)	5 (35,71)	3 (6,81)
FA G1	7 (50)	12 (27,27)	8 (57,14)	10 (22,72)
FA G2	3 (21,42)	3 (6,81)	1 (7,14)	4 (9,09)

Tabla 39: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

La evolución de ambos grupos detallada:

-En el grupo con LDH elevada:

- ALT: aumenta el 21,43%. Aumenta ID 30, 35 y 50 (de normal a G1).
- AST: disminuye el 14,28%. Disminuye ID 13 y 37 (de G1 a normal).

- GGT: disminuye el 14,29%. Disminuye ID 20 y 40 (de G1 a normal). Aumenta ID 50 (de G2 a G3).
- FA: disminuye el 7,14%. Disminuye ID 48 (de G1 a normal); ID 13 y 22 (de G2 a G1).

-En el grupo con LDH normal:

- ALT: aumenta el 2,28%. Aumenta ID 16 y 42 (de normal a G1). Disminuye ID19 (de G1 a normal).
- AST: disminuye el 4,54%. Disminuye ID 8, 19 y 56 (de G1 a normal); ID 21 (de G2 a G1). Aumenta ID 42 (de normal a G1).
- GGT: disminuye el 13,64%. Disminuye ID 14, 21, 29, 36 y 57 (de G1 a normal); ID 10 y 19 (de G2 a G1).
- FA: disminuye el 2,28%. Aumenta ID 16 (de G1 a G2); ID 7 y 40 (de normal a G1). Disminuye ID 23 y 44 (de G1 a normal).

La evolución de la LDH es de la siguiente manera:

- En el grupo que previamente la tenía elevada, tras el ciclo:
 - Se normalizan en el 42,85%: ID 9, 13, 20, 22, 48 y 58.
 - Disminuye en: ID 24 un 29,34%, ID 30 un 6,73%, ID 35 un 7,84%, ID 38 un 18,44%, ID 40 un 2,89% e ID 53 un 16,11%.
 - ID 37 se mantiene igual de elevada.
 - Aumenta en: ID 50 un 78,57%.
- En el grupo que la tenía normal: aumenta en un 4,54%.
 - Aumenta: ID 46 un 8,97% e ID 57 un 9,28%.

Los marcadores tumorales específicos de digestivo de forma basal están elevados con mayor frecuencia en el primer grupo, lo que es esperable, porque como la LDH en ocasiones son reflejo de una mayor carga tumoral. Tras el ciclo continúan más elevados en este primer grupo, pero la frecuencia en la que disminuyen es similar en ambos grupos:

- CEA elevado: basal: 78,57 vs. 56,81% y tras el ciclo 71,42 vs. 54,54%.
- CA 19.9 elevado: basal: 57,14 vs. 43,18% y tras el ciclo 50 vs. 38,63%.
- Ambos elevados: basal: 42,85 vs. 40,90% y tras el ciclo 42,85 vs. 38,63%.

%	Total %	G1 %	G2 %	G3 %	p
Diarrea	42,85 vs. 45,45	35,71 vs. 20,45	0 vs. 22,72	7,14 vs. 2,27	0,865
Nauseas	7,14 vs. 27,27	7,14 vs. 18,18	0 vs. 9,09		0,151
Vómitos	0 vs. 13,63	0 vs. 9,09	0 vs. 4,54		0,187
S. colinérgico	0 vs. 9,09	0 vs. 9,09			0,242
Mucositis	24,42 vs. 29,54	14,28 vs. 27,27	7,14 vs. 2,27		0,554
Alopecia	14,28 vs. 2,27	14,28 vs. 2,27%			0,077
Anorexia:	7,14 vs. 13,63	7,14 vs. 9,09	0 vs. 4,54		0,285
Astenia	50 vs. 34,09	21,42 vs. 22,72	28,57 vs. 9,09	0 vs. 2,27	0,516

Tabla 40: frecuencia y grado (G) de las toxicidades no hematológicas.

Las toxicidades no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático, en general son más frecuentes en el segundo grupo, a excepción de la astenia y la alopecia que predominan en el primer grupo. En la tabla 40 se detallan las frecuencias y los grados de estas toxicidades.

Al igual que en el análisis previo al ciclo, la hipoalbuminemia predomina en el primer grupo, 7,14 vs. 0% y la hiperbilirrubinemia en el segundo 0 vs. 2,27%. La creatinina se normaliza en los 2 individuos que la tenían elevada y el filtrado glomerular continua disminuido en el mismo individuo del primer grupo y en el segundo se normaliza en 3 pacientes.

En la valoración de respuesta no hay grandes diferencias, la tasa de control de enfermedad es del 78,56% en el primer grupo, frente al 86,35% en el segundo ($p = 0,483$); así mismo la tasa de respuesta también es mayor en el segundo grupo, 7,14 vs. 22,72%. Sin embargo la incidencia de mortalidad es mayor también en el este grupo, 0 vs. 5,54%. Esto puede ser reflejo de menor carga tumoral en el segundo grupo como también se refleja en la supervivencia mediana, 18,14 meses (11,10-25,17 meses) frente a 24,16 meses (19,02- 29,30 meses) ($p = 0,195$) y en la supervivencia libre de progresión, 8,75 meses (6,26- 11,23 meses) y 9,29 meses (7,55- 11,03 meses), respectivamente ($p = 0,720$).

En el análisis farmacocinético que se expone a continuación, existen diferencias entre los que la tienen elevada y los que no, respectivamente:

- V1 medio: 11,98 vs. 12,11 l ($p = 0,683$).
- V2 medio: 345,88 vs. 390,82 l ($p = 0,467$).
- CL Irinotecán: 31,28 vs. 31,12 l/h ($p = 0,378$).
- CL SN-38: 872,91 vs. 1033,59 l/h ($p = 0,236$).
- ABC Irinotecán: 8,86 vs. 9,74 mg*h/l ($p = 0,420$), y tampoco hay diferencia al ajustarlo por la dosis administrada ($p = 0,420$).
- ABC SN-38: 0,43 vs. 0,32 mg*h/l ($p = 0,052$) y ajustado por la dosis se observa una diferencia significativa ($p = 0,008$), siendo mayor en los pacientes con la LDH evada.
- ABC SN-38G/dosis: 2,76 vs. 2,47 ($p = 0,507$).
- IB: 5,53 vs. 4,75 ($p = 0,431$), pero al ajustarlo por la dosis esta diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,007$).

Tampoco hay diferencias en el estudio del genotipo de UGT1A1.

5.2.13 OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES

A continuación analizaremos brevemente otras características basales que hemos visto que no influyen a penas en la toxicidad, farmacocinética ni eficacia del irinotecán, o que están muy poco representadas en nuestra población.

5.2.13.1 Performance Status (PS)

En la valoración clínica del paciente determinamos su PS, lo cual es fundamental a la hora de decidir que tratamiento aplicarle, valorar la necesidad de disminución de dosis, medicación concomitante a aplicar, etc. Así como en el seguimiento del mismo.

En nuestra muestra la mayoría de los pacientes presentan PS 0-1, por lo que no podemos extraer conclusiones de las diferencias encontradas entre los que presentan PS 0-1 y los que no. El 93,10% de nuestros pacientes presentan PS 0-1 en el momento de inclusión: 15 individuos PS 0 y 39 PS 1. De los 4 pacientes restantes, 3 tienen PS 2 (ID 13, 50 y 56), y solo 1 individuo, el ID 24, PS 3.

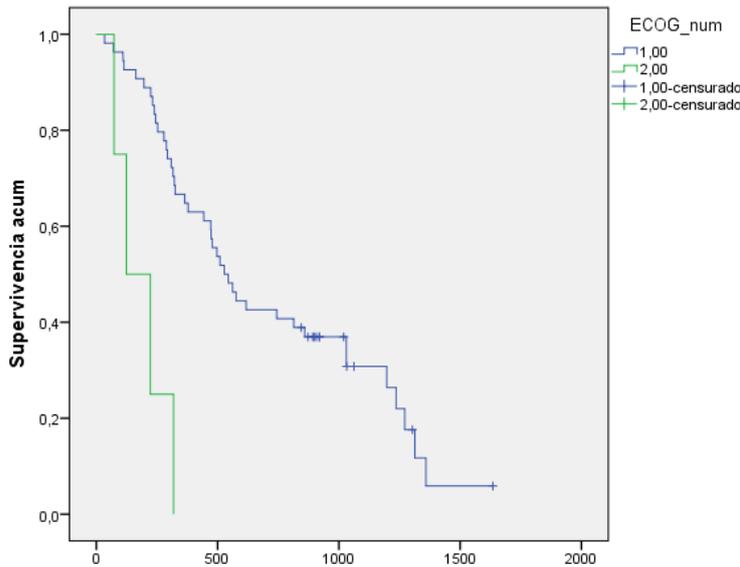
En el estado general de los pacientes influye tanto la neoplasia y sus tratamientos como otras comorbilidades presentadas. Los 4 pacientes que tienen peor PS son varones y solo uno de ellos es mayor de 70 años, a diferencia del 35,18% de los del otro grupo ($p = 0,679$).

En el momento del análisis, aunque las diferencias no son significativas, sí que hay que comentar que tres de estos cuatro individuos son analizados en segunda línea o posteriores, y en el segundo grupo el 70,37%. Todos reciben un anticuerpo junto con el régimen de FOLFIRI y dos de ellos (ID 13 y 50), precisan disminución de dosis. Todos habían recibido quimioterapia previa, solo uno en régimen de adyuvancia, y ninguno de los cuatro había recibido radioterapia.

No existen diferencias significativas en las características basales entre ambos grupos, pero destaca que ninguno del grupo con PS 2-3 tiene hipoalbuminemia ni hiperbilirrubinemia basal, tampoco creatinina elevada, pero sí que uno (ID 50) tiene el filtrado glomerular disminuido. Tres de los cuatro tienen algún tipo de comorbilidad (75%), mientras que en el grupo con PS 0-1 el 70,37% ($p = 0,844$) y todos toman alguna medicación a parte de la puramente antitumoral. Como ya hemos comentado por la escasa representación en el grupo con peor PS no se pueden extraer conclusiones, pero sí que existe una diferencia estadísticamente significativa en la medición de la LDH basal, tres individuos la tienen elevada en el grupo con PS mayor a 1 (75%) frente al 20,37% del otro grupo ($p = 0,014$).

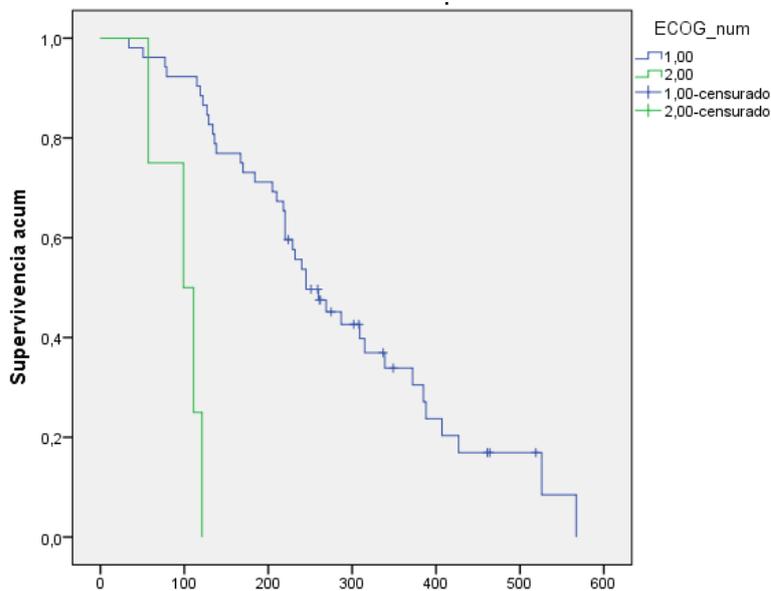
No existen diferencias significativas en ninguna de las toxicidades analizadas. Ni antes ni tras el ciclo existen diferencias en la hematimetría, pero destaca que ninguno de estos cuatro individuos presenta leucopenia, neutropenia ni trombopenia posterior.

En el análisis de la eficacia las diferencias son importantes. La tasa de control de enfermedad es estadísticamente superior en el grupo con mejor PS, 25 vs. 88% ($p = 0,001$). Lo mismo ocurre con la supervivencia mediana, 23,94 meses (19,50- 28,37 meses) frente a 6,15 meses (2,60- 9,69 meses) ($p = 0,0001$), y la supervivencia libre de progresión, 9,65 meses (8,17- 11,14 meses) frente a 3,23 meses (2,31- 4,15 meses) ($p = 0,0001$), gráfica 16 y 17.



Gráfica 16: SVM según el PS.

El análisis farmacocinético no lo vamos a detallar, porque no se puede comparar cuatro individuos frente a 54, pero hay que destacar únicamente que al analizar la media del área bajo la curva del SN-38G ajustado por la dosis esta es significativamente mayor en los cuatro individuos con peor PS, 2,51 vs. 2,90 ($p = 0,015$).



Gráfica 17: SLP según el PS.

A continuación se describen los 4 individuos con peor PS:

-ID 13: varón de 62 años, con PS 2, consume alcohol. Es analizado en el primer ciclo de una segunda línea de tratamiento, y recibe el FOLFIRI en combinación con cetuximab. Presenta metástasis hepáticas y había sido sometido a resección hepática previa y también había precisado la colocación de un drenaje biliar. Previo al ciclo presenta el área de superficie corporal

disminuido; en la hematimetría únicamente presenta anemia G1 y en el perfil hepático, AST G1, GGT G3 y FA G2.

Tras el ciclo:

- Diarrea G1 y mucositis G1.
- Persiste anemia G1.
- Perfil hepático: normaliza AST, persiste GGT G3 y FA G2.
- Normaliza los marcadores tumorales.

En la valoración de respuesta presenta enfermedad en progresión (EP).

En el análisis farmacocinético tanto el aclaramiento del irinotecán como el del SN-38 es similar al de la media de la población general, y el área bajo la curva del irinotecán ligeramente menor; pero destaca que el ABC SN-38 es muy inferior a la media, así como el índice biliar, lo que puede justificar que presenta enfermedad en progresión en la valoración de respuesta.

-ID 24: descrito en el apartado de marcadores tumorales elevados.

-ID 50: varón de 79 años, con PS 2, sin hábitos tóxicos. Presenta metástasis hepáticas y había recibido quimioterapia previa. Es analizado en el cuarto ciclo de una cuarta línea de tratamiento y recibe el régimen de FOLFIRI junto con cetuximab. Basalmente presenta la superficie corporal disminuida y tanto la LDH como los marcadores tumorales los tiene elevados. En el hemograma solo destaca anemia G1. Presenta colestasis basal, con GGT G2 y FA G1.

Tras el ciclo:

- Diarrea G1 y astenia G1.
- Persiste anemia G1.
- Empeora el perfil hepático: ALT G1, GGT G3 y FA G1.
- LDH aumenta un 78,57%. CEA aumenta un 98,2%; CA19.9 aumenta un 46,15%.

En la valoración de respuesta presenta enfermedad en progresión.

En el análisis farmacocinético, respecto a la población general tiene el aclaramiento del irinotecán similar, un aclaramiento de SN-38 mayor y tanto el área bajo la curva del irinotecán como el del SN-38 es el que menor valor presenta de todos, así como el IB. Dentro del subanálisis del grupo de ancianos, del de 1ª línea, de otros ciclos, de bilirrubina normal, de albumina normal, del de no fumadores, de los que reciben anticuerpo y quimioterapia previa, de los que tienen colestasis basal, de los que no han sido sometidos a técnica hepática y del grupo con primario en colon, también destaca por tener menor área bajo la curva de irinotecán y de SN-38. Estos valores menores de ambas ABC pueden explicar tanto la progresión de la enfermedad como la escasa toxicidad.

-ID 56: varón de 58 años, con PS 2, consumidor de alcohol. Es analizado en el primer ciclo de la primera línea para enfermedad metastásica y recibe FOLFIRI combinado con panitumumab. Su afectación metastásica, es ganglionar y derrame pleural. La hematimetría tanto antes como tras el ciclo la tiene normal, así como la LDH y los marcadores tumorales. Como toxicidades presenta

síndrome colinérgico G1 y rash cutáneo G1. Previo al tratamiento presenta AST G1 que normaliza tras el ciclo y GGT G1 que persiste sin cambios.

En la valoración de respuesta presenta enfermedad estable (EE).

Presenta ambos aclaramiento mayores a la media de la población, área bajo la curva del irinotecán ligeramente mayor y el área bajo la curva del SN-38 ligeramente menor.

5.2.13.2 Comorbilidad

Son muchas las enfermedades que estos pacientes pueden presentar además de la propia neoplasia, así que hemos registrado las más frecuentes: el 39,66% presenta hipertensión arterial (HTA), el 15,52% dislipemia, el 13,79% diabetes mellitus (DM), el 13,79% alguna afectación cardíaca (no cardiopatía isquémica), EPOC o asma el 8,62%, hiperuricemia el 6,90%, infarto agudo de miocardio (IAM) previo el 5,17%, y otras el 31,03%.

Es habitual que los pacientes a parte del cáncer presenten alguna comorbilidad, lo cual en ocasiones puede conllevar a empeorar el estado general, a limitar el uso de algunos fármacos y suele ir acompañado de un mayor uso de otras medicaciones concomitantes.

En nuestra población el 70,68% de los pacientes tienen algún tipo de comorbilidad. Como es de esperar la edad media de los pacientes con comorbilidad es mayor, el 43,9% tiene 70 años o más, mientras que en el otro grupo solo el 11,76% ($p = 0,019$). Evidentemente también usan más fármacos concomitantes para estas patologías, el 90,24% los usa, frente al 52,94% ($p = 0,001$). En el resto de características basales no existen diferencias entre ambos grupos. Aunque la frecuencia de metástasis hepáticas es similar entre los que presentan comorbilidad (68,29%) y los que no (64,70%), más pacientes del segundo grupo han sido sometidos a alguna técnica local a nivel hepático 5,88% frente al 34,14% ($p = 0,025$).

En la hematimetría previa al tratamiento no existen diferencias entre ambos grupos, el 52,94% de los pacientes sin comorbilidad presentan alguna alteración, frente al 73,17% de los que tienen comorbilidades ($p = 0,135$). Pero en el análisis tras el ciclo, el 29,26% de los pacientes con comorbilidad presentan algún grado de neutropenia, mientras que en el otro grupo, solo un individuo (5,88%), diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,052$). En el resto de parámetros no hay diferencias.

Un porcentaje similar de individuos en ambos grupos había recibido quimioterapia previamente, 82,35 vs. 85,36% ($p = 0,773$), pero más pacientes del primer grupo habían recibido radioterapia, el 41,17% frente al 12,19% ($p = 0,013$), lo que es consecuencia de que el 64,70% de los pacientes de este grupo tengan el tumor primario en recto, frente al 19,51% de los del otro grupo ($p = 0,001$).

En la toxicidad no hematológica, únicamente existe diferencia en la incidencia de mucositis, que es mayor en la cohorte con algún tipo de comorbilidad, 5,88 vs. 36,58% ($p = 0,017$).

En la eficacia no hay diferencias entre ambos grupos. La tasa de control de la enfermedad es del 76,47% en el primer grupo y del 87,80% en el segundo ($p = 0,278$). En los pacientes sin comorbilidad la supervivencia mediana es de 22,81 meses y la supervivencia libre de progresión de 8,03 meses, y en la otra cohorte de 22,46 meses y 9,52 meses respectivamente.

En el análisis farmacocinético destaca una ligera diferencia en los parámetros relacionados con el metabolito SN-38:

- V2 medio: 378,75 vs. 380,48 l (p = 0,062).
- CL SN-38: 1023,80 vs. 982,96 l/h (p = 0,048), significativamente superior en los individuos sin comorbilidad.
- ABC SN-38: 0,31 vs. 0,36 mg*h/l (p = 0,096) y ajustado por la dosis se observa una tendencia a significación estadística (p = 0,064).
- IB: 4,70 vs. 5,04 (p = 0,134), y como ocurre con el área bajo la curva del SN-38 se observa una tendencia a la significación al ajustar por la dosis (p = 0,064).

5.2.13.3 Hipoalbuminemia

En la población, solo el 5,17% del total de los pacientes presentan hipoalbuminemia previo al análisis. Hipoalbuminemia G1 tienen ID 1 y 30 y G2 el ID 22.

Como no hemos visto que influya significativamente en ningún parámetro (lo que puede ser por la baja representación), a continuación se exponen las características de estos tres individuos:

-ID1: un varón 71 años, PS 0, sin hábitos tóxicos. Es el mayor de los 3 individuos de este grupo, y también el que mayor dosis recibe, a pesar de la edad recibe irinotecán a una dosis de 180mg/m². Es analizado en primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, en el primer ciclo, y recibe FOLFIRI y bevacizumab. Tiene metástasis hepáticas. Basalmente aparte de hipoalbuminemia G1, solo presenta anemia G1. Tras el ciclo presenta:

- Normaliza albumina.
- Mucositis G1.
- Astenia G1.
- Anemia G1.

En la valoración de respuesta presenta enfermedad en progresión (EP). En el análisis farmacocinético de este grupo, es el que mayor aclaramiento de SN-38 y menor área bajo la curva de SN-38 tiene.

-ID 22: descrito en el apartado 5.2.11.

-ID 30: descrito en el apartado 5.2.5.1.1.

Nos vamos a detener en el análisis de la α 1 glicoproteína ácida (AGA), ya que los tres individuos con hipoalbuminemia, tienen un valor superior a la media de la población. Aunque no se pueden extraer conclusiones, es destacable, porque la diferencia respecto al grupo con albumina normal es estadísticamente significativa (p = 0,034). Tabla 41.

	AGA (g/dl)
ID 1	127,8
ID 22	148,7
ID 30	114,9

Tabla 41: medición de la α 1 glicoproteína ácida (AGA).

5.2.13.4 α 1 Glicoproteína ácida

En la población el valor medio de la α 1 glicoproteína ácida es de 92,22 mg/dl, por lo que comparamos los individuos con cifras menores o iguales, frente a los que tienen un valor más alto.

Como ya se ha mencionado en otros subanálisis, solo describiremos aquellos datos más relevantes.

En las características basales, hay que mencionar que en el grupo con menores cifras de α 1 glicoproteína ácida, hay más mujeres, 32,35% frente al 12,50% en el grupo con valores mayores a la media, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,082$). Aunque no difieren en la línea que son analizados, sí que este grupo también es analizado en ciclos más avanzados dentro de cada línea, solo el 41,18% son analizados en el primer ciclo, frente al 70,84% de los que tienen un valor mayor de 92,22 mg/dl, ($p = 0,026$). Como ya se ha comentado en el apartado previo, los tres individuos con hipoalbuminemia basal, presentan cifras de α 1 glicoproteína ácida mayor a la media poblacional ($p = 0,034$).

En el grupo con valores mayores de la α 1 glicoproteína ácida, en la hematimetría basal el 83,33% presentan alguna alteración, leucopenia y/o neutropenia y/o plaquetopenia y/o anemia, frente al 55,88% de los del otro grupo ($p = 0,028$). La mayor diferencia está en la frecuencia de la anemia, ya que el 79,16% la presenta en el primer grupo y en el otro el 47,05% ($p = 0,014$). Sin embargo tras el ciclo no existen diferencias entre ambos grupo en ningún parámetro de la hematimetría.

En cuanto a la toxicidad no hematológica, salvo en la incidencia de mucositis, no hay diferencias entre ambos grupos. A continuación la frecuencia en la que se presentan estas toxicidades en el grupo con valores menores y mayores a la media respectivamente:

- Diarrea: 41,17 vs. 50% ($p = 0,506$).
- Náuseas: 23,52 vs. 16,66% ($p = 0,525$).
- Vómitos: 11,76 vs. 4,16% ($p = 0,310$).
- Mucositis: 17,64 vs. 41,66% ($p = 0,044$).
- Síndrome colinérgico: 2,94 vs. 12,5% ($p = 0,157$).
- Alopecia: 2,94 vs. 8,33% ($p = 0,361$).
- Astenia: 41,17 vs. 33,33% ($p = 0,544$).
- Anorexia: 14,70 vs. 8,33% ($p = 0,463$).

La tasa de control de la enfermedad es similar en ambos grupos, 88,23% y 79,16% en los que tienen valores más bajos y más altos a la media, respectivamente ($p = 0,347$). Sin embargo, tanto la supervivencia mediana como la supervivencia libre de progresión son mayores en el primer grupo:

- SV: 28,89 (22,99- 34,79) vs. 14,52 (9,54- 19,51) meses ($p = 0,0001$) (gráfico 18).
- SLP: 11,06 (8,93- 13,20) vs. 7,04 (5,31- 8,77) meses ($p = 0,008$) (gráfico 19).

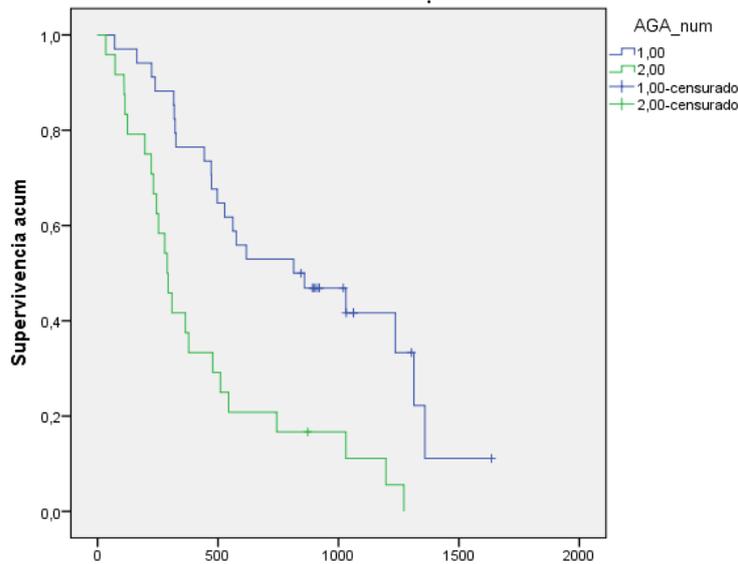


Gráfico 18: Supervivencia mediana según los valores de la $\alpha 1$ glicoproteína ácida.

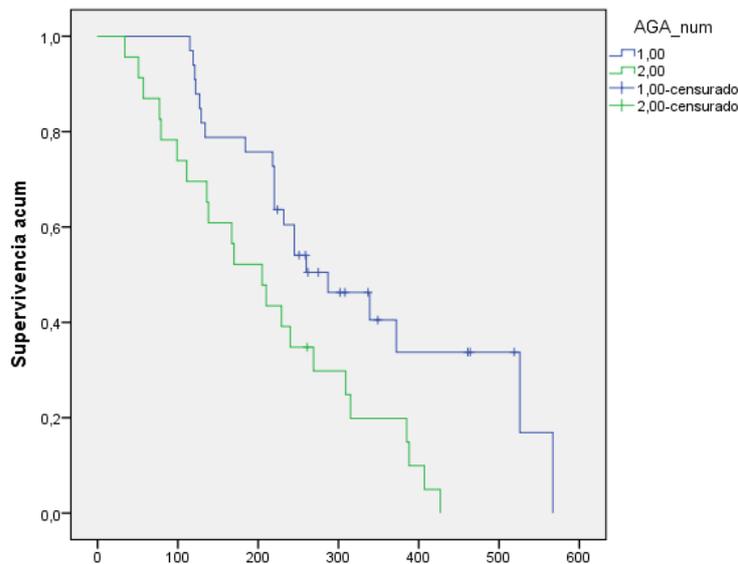


Gráfico 19: Supervivencia libre de progresión según los valores de la $\alpha 1$ glicoproteína ácida.

A continuación el análisis farmacocinético, en el que se observan algunas diferencias entre los que tienen valores menores de la $\alpha 1$ glicoproteína ácida y mayores:

- V1: 12,13 vs. 12,02 l (p = 0,911).
- V2: 374,26 vs. 388,06 l (p = 0,141).
- CL irinotecán: 31,49 vs. 30,68 l/h (p = 0,426).
- CL SN-38: 995,46 vs. 993,87 l/h (p = 0,377).
- ABC Irinotecán: 9,02 vs. 10,24 mg*h/l (p = 0,45), y cuando ajustamos por la dosis, continua sin haber diferencias significativas (p = 0,332).
- ABC SN-38: 0,31 vs. 0,41 mg*h/l (p = 0,015) y ajustado por la dosis la diferencia continua siendo significativa (p = 0,021).
- ABC SN-38G/dosis: 2,62 vs. 2,41 (p = 0,898).

- IB: 4,18 vs. 6,01 ($p = 0,018$), diferencia que se mantiene tras ajustar por la dosis ($p = 0,015$).

En el estudio de los tres posibles genotipos, se observa una tendencia a la significación estadística: UGT1A1*1/1: 32,35 vs. 58,33%; *1/28: 55,88 vs. 24% y *28/28: 11,76 vs. 16,66% ($p = 0,062$), en los que tienen cifras más bajas y más alta, respectivamente. La diferencia es significativa, cuando analizamos los que tienen algún alelo *28 frente a los que no, teniendo más individuos del primer grupo algún alelo *28, 67,64 vs. 41,66% ($p = 0,049$), pero no cuando analizamos los homocigotos *28/28 frente al resto de la población ($p = 0,594$).

5.2.13.5 [Insuficiencia renal](#)

Teniendo en cuenta solo los valores de creatinina, únicamente dos individuos la tienen elevada, ID 32 e ID 44. Pero este parámetro por sí solo no es útil para valorar la existencia de insuficiencia renal, por eso se calcula el filtrado glomerular (FG). Siete pacientes presentan el filtrado glomerular disminuido. Por lo que brevemente haremos una reseña de los pacientes con creatinina elevada y nos centraremos más en el análisis del filtrado glomerular.

Creatinina:

Solo dos individuos tienen la creatinina elevada, ID 32 y 44, ambos G1. Como luego veremos ambos presentan disminución del filtrado glomerular. Tras el ciclo ambos normalizan las cifras de creatinina, pero no así el valor del FG.

Ambos son varones y consumen alcohol. También tienen en común que no son analizados en primera línea, en 3º y 2º línea respectivamente, y reciben el tratamiento en combinación con bevacizumab.

Ninguno de los dos presenta metástasis hepáticas y ambos han recibido quimioterapia previa; ID 44 también RT previa por tratarse de un origen rectal y los habían recibido en régimen de adyuvancia. En la hematimetría basal ambos presentan anemia G1, e ID44 también leucopenia G1. En el análisis del perfil hepático, en ambos destaca GGT G1 y FA G1. Los marcadores séricos de enfermedad son normales en los dos.

Tras el ciclo, presenta más toxicidad ID 32: diarrea G2, vómitos G1 y en la hematimetría persiste anemia G1 y ahora también tiene neutropenia G2; no hay cambios en perfil hepático. El ID 44 presenta diarrea G1, anorexia G1, persiste anemia y leucopenia G1, y normaliza la FA, pero persiste GGT G1.

En la valoración de respuesta ID 32 presenta enfermedad estable e ID 44 respuesta parcial.

Aunque solo son 2 individuos para poder analizar, en el estudio estadístico de los parámetros farmacocinéticos, destaca que ambos tienen mayor área bajo la curva de SN-38 que la media de la población, y cuando ajustamos por la dosis administrada, la diferencia respecto a los otros 56 individuos es significativa ($p = 0,025$). Lo mismo ocurre con el índice biliar ($p = 0,020$). Esto provoca que al calcular el Ratio del área bajo la curva, ABC SN-38/ABC irinotecán, también sea mayor en estos ($p = 0,039$), pero no existen diferencias significativas entre ambos grupos al comparar la media de cada parámetro.

Filtrado glomerular:

El filtrado glomerular (FG) se calcula con la fórmula de Cockcroft y Gault, que a continuación se detalla:

$$\text{ClCr} = \frac{(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso (kg)})}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72} (\times 0,85 \text{ en mujeres})$$

Siete individuos lo tienen disminuido (12,06%). En la tabla 42, se detallan los valores del filtrado glomerular y la creatinina de estos.

Al comparar a estos individuos con el resto de la población, no existen diferencias significativas en las características basales. De los 7 todos menos ID 47, son hombres.

Hay que destacar la diferencia en la que habían recibido radioterapia previa, ya que el 57,14% de los pacientes del primer grupo la han recibido frente al 15,68% en el segundo ($p = 0,011$). No hay diferencias en la frecuencia de la quimioterapia recibida previamente ($p = 0,227$). En régimen de adyuvancia lo habían recibido el 85,71% en el primer grupo, frente al 25,49% en el segundo ($p = 0,001$). Esto puede ser debido a que el porcentaje de pacientes con el tumor primario a nivel rectal es del 42,85% en el primer grupo, y 31,37% en el segundo, que en términos absolutos solo son 3 en el primer grupo y 16 en el segundo, y no supone una diferencia significativa. Los tumores rectales es frecuente que presenten mayor afectación ganglionar a nivel pélvico, lo que puede comprometer la función renal por ejemplo por compresión de un uréter, y lo mismo puede ocurrir por la fibrosis secundaria a la radioterapia; en ambos casos es frecuente que nos podamos encontrar con una ureterohidronefrosis por compresión. Esto también puede ser por bridas secundarias a una cirugía.

ID	FG (ml/min/m)	Cr. (mg/dl)
5	69,14	0,79
18	66,80	0,92
23	63,30	0,83
32	59,10	1,41
44	66,10	1,50
47	52,50	1,00
50	59,30	0,80

Tabla 42: Valor del filtrado glomerular (FG) y de la creatinina (Cr.)

Hay que destacar que de los 7 individuos, 4 de ellos precisan disminución de dosis, y otro recibe el irinotecán a dosis de 150 mg/m² por ser mayor a 70 años (dosis recomendada en los pacientes con 70 años o más).

En la hematimetría, no existen diferencias significativas, ni antes ni tras el ciclo.

En las toxicidades no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático, hay que destacar la incidencia de diarrea en el grupo con insuficiencia renal, que es del 85,71%, frente al 39,21% en el segundo grupo ($p = 0,020$). Este dato hay que analizarlo con cuidado, ya que en este grupo

han recibido con más frecuencia radioterapia previa, y esto puede actuar como factor de confusión.

Tras el ciclo, 3 de los 7 individuos normalizan el filtrado glomerular, que son ID 5, 23 y 47. Solo en ID 44 empeora, que casualmente es el único que presenta respuesta parcial, y mejora pero continúa disminuido en ID32 y en ID 50; ID 18 no presenta cambios.

En cuanto a la eficacia en general es mejor en el segundo grupo. La tasa de control de enfermedad es estadísticamente superior en el segundo grupo, 57,14 vs. 85,11% ($p = 0,033$). La tasa de respuestas es del 14,28% y 19,60% respectivamente. En la supervivencia mediana la diferencia no es significativa, pero es mayor en el grupo con función renal normal, 17,65 vs. 22,93 meses ($p = 0,759$), lo mismo ocurre con la supervivencia libre de progresión, 7,12 vs. 9,35 meses ($p = 0,543$).

En el estudio farmacogenético no existen diferencias a destacar.

En el análisis farmacocinético se ven algunas diferencias entre los que tienen el filtrado glomerular disminuido y los que no:

- V1: 11,86 vs. 12,11 l ($p = 0,998$).
- V2: 362,39 vs. 382,38 l ($p = 0,180$).
- CL irinotecán: 29,18 vs. 31,43 l/h ($p = 0,624$).
- CL SN-38: 946,17 vs. 1001,48 l/h ($p = 0,090$).
- ABC irinotecán: 8,63 vs. 9,65 mg*h/l ($p = 0,320$), y cuando ajustamos por la dosis, continua sin haber diferencias significativas ($p = 0,707$).
- ABC SN-38: 0,36 vs. 0,35 mg*h/l ($p = 0,176$) y ajustado por la dosis tampoco existen diferencias ($p = 0,668$).
- ABC SN-38G/dosis: 3,09 vs. 2,46 ($p = 0,006$).
- IB: 5,32 vs. 4,89 ($p = 0,018$), diferencia que se pierde al ajustar por la dosis ($p = 0,289$).

5.2.13.6 [Mutación del gen RAS](#)

Es estado mutacional de los genes RAS (KRAS y NRAS) determinara si el tratamiento con anti-EGFRs como cetuximab o panitumumab, está indicado. De estos genes es necesario testar los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146. Estos 2 fármacos son anticuerpos (AcMo) anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), el cual participa en la angiogénesis, proliferación, migración y adhesión celular.

En nuestra muestra el 43,10% de los pacientes tienen el RAS mutado, bien K o N-RAS. De los otros 33 pacientes, en el momento en el que realizamos el análisis, solo 16 (48,48%) reciben el régimen de FOLFIRI en combinación con un AcMo anti-EGFR. Como ya lo hemos comentado en los distintos subanálisis, solo detallaremos aquellos aspectos destacables.

No existen diferencias en las características basales entre los pacientes que lo presentan mutado y los que no.

En el análisis de la toxicidad, el mayor factor de confusión es el uso de un anticuerpo anti-EGFR, pero estos fármacos se caracterizan por toxicidades muy específicas como son el rash cutáneo y la diarrea. Esto es así, que rash lo presentan el 27,27% de los pacientes con el gen RAS no mutado y ninguno de los mutados ($p = 0,004$), lo cual es debido exclusivamente al uso de estos AcMo. Sin embargo, tanto las náuseas, 9,09 vs. 36% ($p = 0,012$), como los vómitos, 3,03 vs. 16%

($p = 0,081$) son más frecuentes en la cohorte que lo tiene mutado, lo cual tampoco está justificado por el uso de bevacizumab que es el anticuerpo que se usa como alternativa en los pacientes con el RAS mutado.

En cuanto a la eficacia, no se ven diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta, 15,15 vs, 16% ($p = 0,930$); tampoco en la supervivencia mediana, 20,68 vs. 25,36 meses ($p = 0,36$) ni en la supervivencia libre de progresión, 9,06 vs. 9,24 meses ($p = 0,922$), pacientes sin mutación y con ella respectivamente.

En el análisis farmacocinético tampoco hay diferencias entre ambos grupos.

En este subanálisis, es importante detenernos en el estudio del genotipo UGT1A1, tabla 43:

	RAS NATIVO	RAS MUTADO
UGT1A1*1/1	33,33%	56%
UGT1A1*1/28	45,45%	40%
UGT1A1*28/28	21,21%	4%

Tabla 43: Frecuencia de los 3 genotipos en los pacientes con el gen RAS mutado y no.

Al analizar los 3 genotipos por separado en ambos grupos, se observa una tendencia a la significación estadística ($p = 0,089$). Cuando analizamos los que presentan algún alelo *28 frente a los que no, en los pacientes con el gen RAS nativo el 66,66% tienen algún alelo *28 y el 44% en el otro grupo ($p = 0,084$). Pero la diferencia es más notable cuando analizamos los homocigotos para el alelo *28 frente a los otros 2 genotipos, en el primer grupo, el 21,21% son homocigotos, frente al 4% del grupo con la mutación ($p = 0,060$).

5.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON TRATAMIENTOS PREVIOS

5.3.1 TRATAMIENTOS RECIBIDOS PREVIAMENTE

El haber recibido quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT) previamente puede influir, ya que como comentábamos con anterioridad pueden ser la causa de toxicidad residual, que entonces no deberíamos asignar al tratamiento que analizamos. También los individuos que han recibido tratamientos previos es frecuente que tengan peor PS, o algún grado de insuficiencia hepática, renal, etc. y sobre todo menor capacidad de regeneración de la médula ósea.

5.3.1.1 Quimioterapia previa

El 84,48% de los pacientes habían recibido tratamiento quimioterápico previo, y el 15,58% no lo habían recibido, lo que limita la interpretación de los datos, pero de estos solo el 36,73% en régimen de adyuvancia.

En el análisis de sus características basales, vemos que no hay diferencia en el sexo, el 73,46% de los que habían recibido quimioterapia previa son hombres, frente al 88,88% de los que no habían recibido (mujeres: 26,53 vs. 11,11%) ($p = 0,320$). La edad media es ligeramente superior en el grupo con tratamiento previo, 64,22 años frente a 63,30 años ($p = 0,109$). En cuanto al PS,

mientras que en el segundo grupo todos los pacientes presentan PS 0- 1, en el primer grupo, el 6,12% tiene PS 2 y el 2,04% PS 3, pero esto no supone una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,374$).

El 14,28% son fumadores en el primer grupo, y ninguno en el segundo ($p = 0,227$), en cambio con el consumo de alcohol ocurre lo contrario, el 40,81% de los pacientes del primer grupo lo consumen, frente al 55,55% del segundo ($p = 0,412$). No hay diferencias en la frecuencia de comorbilidad, 71,42% y 66% ($p = 0,773$) en los que han recibido quimioterapia y los que no respectivamente. Pero si difieren en la toma de medicación concomitante, que es mayor en el primer grupo, del 83,67%, frente al 55,55% del segundo grupo ($p = 0,056$).

No existe gran diferencia en la localización del tumor primario. De los que han recibido quimioterapia previa, el 67,34% lo tiene en el colon, frente al 66,66% de los pacientes en el grupo que no la han recibido; en el recto el 32,65% y 33,33% respectivamente. Tampoco difiere la frecuencia en la que este tumor primario había sido reseado, 85,71 vs. 77,77%, en los que habían recibido quimioterapia y no respectivamente ($p = 0,546$). El gen RAS está mutado en el 43,75% de los pacientes del primer grupo frente al 44,44% de los del segundo ($p = 0,969$).

No hay diferencias en la localización de las metástasis, el 85,71% y el 88,88% respectivamente tienen afectación visceral. La frecuencia de metástasis hepáticas es mayor en el segundo grupo, 65,30 vs. 77,77% ($p = 0,465$), mientras que la frecuencia de técnicas locales realizadas a este nivel es mayor en el primer grupo, observándose una tendencia a la significación estadística cuando las analizamos conjuntamente ($p = 0,054$). Ningún paciente del segundo grupo había sido sometido a ninguna técnica a nivel hepático, mientras que en el primero, en el 28,57% se había realizado resección hepática, el 6,18% había sido sometido a radiofrecuencia, y un paciente (2,04%) había precisado la colocación de un drenaje biliar.

De los pacientes que habían recibido quimioterapia previa, para el 16,32% es la primera línea que reciben para enfermedad metastásica, mientras que los del segundo grupo son analizados todos en primera línea ($p = 0,0001$); también hay una diferencia significativa en el número del ciclo en el que son analizados dentro de cada línea, tan sólo el 42,85% de los pacientes del primer grupo son analizados en el primer ciclo frente al 100% de los del segundo ($p = 0,002$). La administración de radioterapia previa es similar en ambos grupos, 20,40% la habían recibido en el primer grupo, frente al 22,22% del segundo grupo, lo cual se debe a que la localización del tumor primario, colon vs. recto, también es similar en ambos.

En el ciclo en el que realizamos el análisis, la administración de un anticuerpo concomitante al régimen de FOLFIRI es similar entre ambos grupos, 77,55 vs. 77,77%. Como es esperable, la dosis media de irinotecán administrada es mayor en el grupo que recibe quimioterapia por primera vez, 328,33 mg, frente a 279,65 mg en los que ya habían recibido QT; esto es debido a que el 30,61% de los pacientes que han recibido quimioterapia previa precisan disminución de la dosis del irinotecán, frente a ningún paciente del segundo. En el segundo grupo, el único paciente mayor de 70 años, recibe el irinotecán a dosis de 150 mg/m² (11,11%) y en entre los pacientes que han recibido quimioterapia previa, el 10,20%. Hay una gran diferencia en el uso de antieméticos, el 93,87% del primer grupo los precisan, frente al 11,11% de los del segundo ($p = 0,0001$).

En el resto de características basales no hay diferencias significativas. A continuación se expone la frecuencia en la cohorte de pacientes que han recibido quimioterapia previa y no respectivamente:

- Área de superficie corporal disminuida: 42,85 vs. 33,33% (p = 0,520).
- Albumina disminuida: 4,08 vs. 11,11% (p = 0,381).
- Bilirrubina elevada: 8,16 vs. 11,11% (p = 0,772).
- Creatinina elevada: 4,08 vs. 0% (p = 0,537) y disminución del filtrado glomerular: 85,71 vs. 0% (p = 0,227).

En el análisis de la hematimetría es importante destacar la diferencia que existe previo al tratamiento, ya que cuando analizamos conjuntamente la leucopenia y/o neutropenia y/o trombopenia y/o anemia hay algún tipo de alteración en el 73,46% de los pacientes que han recibido quimioterapia previa, y solo en el 33,33% de los que no la han recibido (p = 0,018). Esta diferencia se debe a la incidencia de anemia basal, 65,3 vs. 33,33% (p = 0,072). Previo al tratamiento, la única alteración que presenta el segundo grupo es la anemia. También tras el ciclo continúan todos los parámetros más alterados en el grupo que ha recibido quimioterapia previa, pero sin existir diferencias significativas; y en el grupo que no ha recibido QT, destaca el aumento en la leucopenia y la neutropenia G1. En ambos grupos, se produce un aumento en la frecuencia de las alteraciones de la mayoría de los parámetros, pero en el segundo grupo, todo a costa de G1, mientras que en el primero también hay algún G2. Mientras que en el grupo con quimioterapia previa destaca sobre todo el aumento en la frecuencia de neutropenia, en el segundo destaca la leucopenia. Hay que tener en cuenta, que en el segundo grupo, aunque se muestra el aumento en porcentaje, en números absolutos son pocos individuos. En la tabla 44 se detalla la evolución en ambos grupos.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	QT previa n (%)	NO QT n (%)	QT previa n (%)	NO QT n (%)
Leucopenia G1	10 (20,40)	0	14 (28,57)	3 (33,33)
Leucopenia G2	2 (4,08)	0	4 (8,16)	0
Neutropenia G1	2 (4,08)	0	11 (22,44)	1 (11,11)
Neutropenia G2	2 (4,08)	0	4 (8,16)	0
Plaquetopenia G1	4 (8,16)	0	4 (8,16)	0
Plaquetopenia G2	1 (2,04)	0	2 (4,08)	0
Anemia G1	30 (61,22)	3 (33,33)	29 (59,18)	4 (44,44)
Anemia G2	2 (4,08)	0	2 (4,08)	0

Tabla 44: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 10³/μL; Neutrófilos: 2-510³/μL; plaquetas 135-450 10³/μL; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

Evolución de las alteraciones del hemograma en ambos grupos:

-En el grupo que ha recibido quimioterapia previa:

- Leucopenia: aumenta un 12,25%. Disminuye ID 16, 28 y 52 (de G1 a normal). Aumenta ID 47 (de G1 a G2); ID 12, 18, 23, 29, 34, 41, 45 y 55 (de normal a G1); ID 35 (de normal a G2).
- Neutropenia: aumenta un 22,45%. Disminuye ID 28 (de G1 a normal); ID 54 (de G2 a G1); ID 19 (de G2 a normal). Aumenta ID 11, 12, 18, 29, 37, 42, 45, 52 y 55 (de normal a G1); ID 32, 34, 35 y 47 (de normal a G2).

- Plaquetopenia: aumenta un 2,04%. Aumenta ID 19 (de G1 a G2); ID 35 y 49 (de normal a G1).
- Anemia: disminuye un 2,04%. Disminuye ID 14, 16, 46 y 57 (de G1 a normal). Aumenta ID 15, 18 y 57 (de normal a G1).

-En el grupo que no ha recibido quimioterapia:

- Leucopenia: aumenta un 33,33%. Aumenta ID 3, 8 y 9 (de normal a G1).
- Neutropenia: aumenta un 11,11%. Aumenta ID 8 (de normal a G1).
- Plaquetopenia: continúa sin haber alteraciones.
- Anemia: aumenta un 11,11%. Disminuye ID 7 (de G1 a normal). Aumenta ID 3 y 9 (de normal a G1).

En cuanto al perfil hepático, tanto antes como tras el ciclo hay más alteraciones en el grupo que ha recibido quimioterapia previa. Como hemos comentado, aunque la diferencia es pequeña, hay más individuos con metástasis hepáticas en el segundo grupo, por lo que esta alteración basal no se debe a estas, sino muy probablemente a la toxicidad derivada de tratamientos previos; la mayoría han recibido oxaliplatino en líneas previas y la enfermedad sinusoidal hepática derivada de este tratamiento es bien conocida, que va acompañada de un aumento de las transaminasas. De forma basal, salvo la ALT, la alteración del resto de los parámetros es más frecuente en el grupo tratado previamente, y además también destaca que el grado es mayor. La frecuencia de colestasis basal es del 42,85% en el primer grupo frente al 11,11% en los que no han recibido quimioterapia previa, diferencia que tiende a significación estadística ($p = 0,071$). Tras el ciclo en el primer grupo a excepción de la frecuencia en la que está alterada la ALT, se produce una disminución en todos los parámetros, y sobre destaca la frecuencia del aumento de la GGT, que disminuye un 14,29%. Aunque el porcentaje de pacientes con la GGT alterada es similar, el grado es mayor en el grupo con quimioterapia previa, además en este grupo se produce un aumento en el G3. En la tabla 45, se detalla la evolución de las alteraciones en ambos grupos.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	QT previa n (%)	NO QT n (%)	QT previa n (%)	NO QT n (%)
ALT G1	4 (8,16)	1 (11,11)	8 (16,32)	0
AST G1	8 (16,32)	1 (11,11)	6 (12,24)	1 (11,11)
AST G2	1 (2,04)	0	0	0
GGT G1	17 (34,69)	3 (33,33)	11 (22,44)	3 (33,33)
GGT G2	7 (14,28)	2 (22,22)	5 (10,20)	1 (11,11)
GGT G3	7 (14,28)	0	8 (16,32)	0
FA G1	18 (36,73)	1 (11,11)	18 (36,37)	2 (22,22)
FA G2	6 (12,24)	0	3 (6,12)	0

Tabla 45: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

Ambos grupos detallados:

-Pacientes que han recibido quimioterapia previa:

- ALT: aumenta el 8,16%. Disminuye ID 19 (de G1 a normal). Aumenta ID 16, 30, 35, 42 y 50 (de normal a G1).
- AST: disminuye el 6,12%. Disminuye ID 13, 19, 36 y 37 (de G1 a normal); ID 21 (de G2 a G1). Aumenta ID 42 y 55 (de normal a G1).
- GGT: disminuye el 14,29%. Disminuye ID 14, 20, 21, 29, 36, 40 y 57 (de G1 a normal); ID 19 (de G2 a G1). Aumenta ID 50 (de G2 a G3).
- FA: disminuye el 6,12%. Disminuye ID 23, 44 y 48 (de G1 a normal); ID 13, 19 y 22 (de G2 a G1).

-Pacientes sin quimioterapia previa:

- ALT: disminuye el 11,11%. Disminuye ID 8 (de G1 a normal).
- AST: la misma frecuencia y el mismo paciente, con el mismo grado de alteración.
- GGT: disminuye el 11,11%. Disminuye ID 4 (de G1 a normal).
- FA: aumenta el 11,11%. Aumenta ID 7 (de normal a G1).

La LDH, tanto antes como tras el ciclo está más elevada en el primer grupo, al contrario de lo que ocurre con los marcadores tumorales como veremos a continuación, sin embargo en ninguno de los 2 parámetros existen diferencias significativas entre ambos grupos. La LDH en el primer grupo está elevada en el 28,57% y tras el ciclo en el 20,40%, mientras que en el segundo grupo, el único individuo que la tenía elevada inicialmente (ID 9), la normaliza tras el tratamiento. La elevación de los marcadores tumorales específicos de digestivo es mayor en el grupo que no ha recibido quimioterapia, y además en estos aumentan tras el ciclo como a continuación se detalla:

- CEA elevado: basal 55,10 vs. 88,88% y tras el ciclo: 53,06 vs. 100%.
- CA 19.9 elevado: basal 44,89 vs. 55,55% y tras el ciclo: 36,73 vs. 66,66%.
- Ambos elevados (CEA y CA 19.9): basal: 38,77 vs. 55,55% y tras el ciclo: 36,69 vs. 66,66%.

El resto de toxicidades son más frecuentes en el grupo que ha recibido quimioterapia previa, y además el grado de las mismas es mayor. En el grupo sin quimioterapia previa todas son G1. Hay que destacar sobre todo la frecuencia de diarrea, que es significativamente superior en el primer grupo. En el grupo vírgenes de tratamiento quimioterápico es más frecuente la alopecia, mucositis y el síndrome colinérgico, este último de forma significativa. Detallamos la frecuencia de estas toxicidades en el grupo que ha recibido tratamiento previo y en el que no:

- Diarrea: 51,02 vs. 11,11% (p = 0,027). G1: 26,53 vs. 11,11%; G2: 20,10 vs. 0%; G3: 4,08 vs 0%.
- Náuseas: 24,48 vs. 11,11% (p = 0,440). G1: 16,32 vs. 11,11%; G2: 8,16 vs. 0%.
- Vómitos: 12,24 vs. 0% (p = 0,316). G1: 8,16 vs. 0%; G2: 4,08 vs. 0%.
- Síndrome colinérgico G1: 6,12 vs. 22,22% (p = 0,048).
- Mucositis: 26,53 vs. 33,33% (p = 0,675). G1: 22,44 vs. 33,33%; G2: 4,08 vs. 0%.
- Alopecia G1: 4,08 vs. 11,11% (p = 0,381).
- Anorexia: 12,24 vs. 11,11% (p = 0,924). G1: 10,20 vs. 11,11%; G2: 2,04 vs. 0%.
- Astenia: 42,85 vs. 22,22% (p = 0,291). G1: 22,44 vs. 22,22%; G2: 18,36 vs. 0%; G3: 2,04 vs. 0%.

Al contrario de lo que veíamos previo al ciclo de tratamiento, tras el ciclo, la hipoalbuminemia y la hiperbilirrubinemia son mayores en el primer grupo, 2,40% y 4,08% mientras que ninguno del segundo grupo las presenta. La creatinina se normaliza en todos los individuos y el filtrado glomerular en 3 del primer grupo que lo tenían alterado inicialmente.

Como se espera la tasa de respuesta es mayor en los que no han recibido quimioterapia previa, ya que todos están recibiendo el tratamiento en primera línea, mientras que en el primer grupo también están en líneas más avanzadas. La frecuencia de respuestas parciales es del 16,32% y 33,33%, respectivamente. No hay diferencia significativa en la tasa de control de la enfermedad, 83,66% frente al 88,88% ($p = 0,691$). De la misma manera, en el primer grupo hay un 4% de fallecimientos frente a ninguno en el segundo grupo.

Esta mayor tasa de respuestas va acompañado de una mayor supervivencia mediana en el segundo grupo de pacientes, 19,87 meses (15,78- 23,96 meses) vs. 35,70 (26,10- 45,29 meses) meses, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,032$) (Gráfico 20). La supervivencia libre de progresión también es mayor en el grupo sin quimioterapia previa, pero esta diferencia no es significativa, 8,57 meses (7,13- 10 meses) frente a 11,60 meses (7,82- 15,39 meses) ($p = 0,160$).

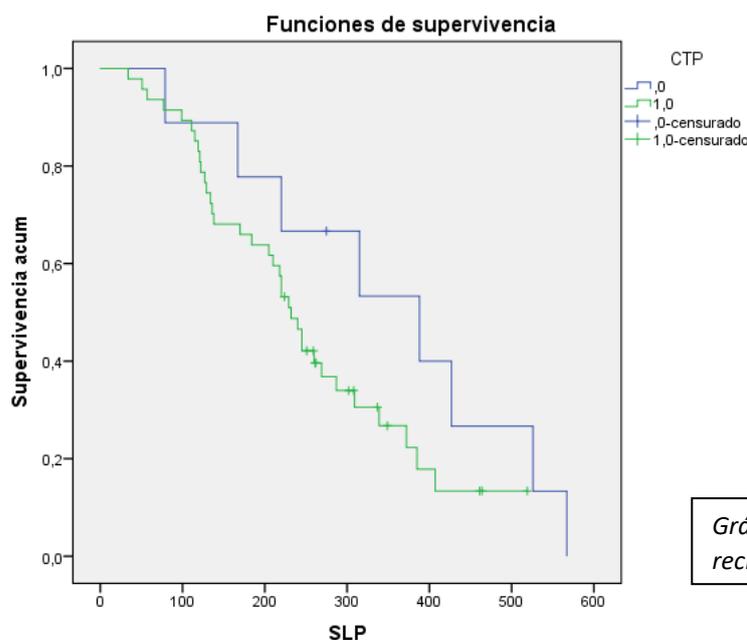


Gráfico 20: curvas de SV según hayan recibido QT previa o no.

En el análisis farmacocinético hay varias diferencias en las medias de los distintos parámetros entre ambos grupos. Detallamos a continuación los valores medios en el grupo que ha recibido quimioterapia previa y en el que no, respectivamente:

- V1 medio: 12,10 vs. 11,99 l ($p = 0,129$).
- V2 medio: 370,77 vs. 430,09 l ($p = 0,533$).
- CL irinotecán: 31,34 vs. 30,17 l/h ($p = 0,774$).
- CL SN-38: 964,86 vs. 1157,84 l/h ($p = 0,243$).
- ABC Irinotecán: 9,26 vs. 10,97 mg*h/l ($p = 0,002$) y tras ajustarlo por la dosis ya no hay diferencias ($p = 0,564$).

- ABC SN-38: 0,36 vs. 0,30 mg*h/l ($p = 0,181$), y tras ajustarlo por la dosis continua sin existir diferencias ($p = 0,128$).
- IB: 4,99 vs. 4,68 μg ($p = 0,094$), y tras ajustar por la dosis también persiste esta tendencia a la significación estadística ($p = 0,074$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,61 vs. 2,15 mg*h/l ($p = 0,008$).

El valor mayor del área bajo la curva del irinotecán en el segundo grupo no va acompañado de una toxicidad hematológica destacable. Los dos parámetros a destacar son los mismos que los comentados previamente en el análisis por ciclos, así vemos que el tiempo juega un papel importante; es decir los analizados en ciclos posteriores, lo cual implica que hayan recibido quimioterapia previamente, tienen una menor área bajo la curva de irinotecán y mayor área bajo la curva de SN-38G, como vemos en este último análisis.

No hay diferencias en la medición de las $\alpha 1$ glicoproteína ácida, el valor medio en los que han recibido y no quimioterapia previamente es de 87,45 gr/dl y 113,52 gr/dl, respectivamente ($p = 0,347$).

En el estudio del genotipo, no hay diferencias significativas entre ambos grupo, ni al estudiar los tres posibles genotipos por separado ($p = 0,337$), ni al separar los que tienen algún alelo*28 frente a los que no ($p = 0,930$); tampoco al analizar los homocigotos *28/28 frente al resto de la población ($p = 0,192$). Pero hay que destacar que en el primer grupo, ninguno es homocigotos para el alelo*28, como se detalla a continuación:

- UGTA1*1/1: 44,44 vs. 42,85%.
- UGT1A1*1/28: 55,55 vs. 40,81%.
- UGT1A1*28/28: 0 vs. 16,32%.

5.3.1.2 Radioterapia previa

La administración de radioterapia (RT) pélvica previa ha sido muy estudiada por su relación con la diarrea, y también hay que tener en cuenta que se irradia una parte de la médula ósea, lo que puede disminuir la capacidad de regeneración de la misma.

En nuestra población, solo 19 individuos (32,75%) tienen el primario a nivel rectal, y la radioterapia es un tratamiento estándar en esta localización en concomitancia con quimioterapia, como tratamiento loco-regional, mientras que los 2 únicos individuos con primario en colon que han recibido RT, lo han recibido con intención paliativa. Así que de la población total, el 20,68% han recibido radioterapia previa, frente al 79,31% que no la han recibido. La administración de quimioterapia ha sido similar en ambos grupos, 83,33 vs. 84,78%, sin embargo son más los pacientes en la cohorte que ha recibido radioterapia, que han recibido la quimioterapia en régimen de adyuvancia, 66,66 vs. 23,91% ($p = 0,005$).

Del primer grupo el 83,33% tienen el primario a nivel rectal y el 16,66% en colon ($p = 0,0001$) y en el segundo grupo el 19,56% en el recto y el 80,43% en el colon. El tumor primario había sido resecado en el 91,66% de los pacientes del primer grupo, frente al 82,60% de los del segundo ($p = 0,440$).

Como ya hemos comentado el haber recibido radioterapia previa influye en algunas de las características basales, como la edad media, que es mayor en el grupo que la ha recibido, 65,68 vs. 63,89 años ($p = 0,051$) y tienen mejor PS, ya que todos tienen PS 0-1, mientras que en el otro

grupo el 6,52% tienen PS 2 y 2,17% PS 3, pero esta diferencia no es significativa ($p = 0,290$). No hay diferencias en la frecuencia de alteración del área de superficie corporal, en la hiperbilirrubinemia, ni en la hipoalbuminemia basal. Tampoco hay diferencias en la frecuencia de la elevación de la creatinina, pero cuando calculamos el filtrado glomerular, en el primer grupo lo tienen disminuido el 33,33% de los pacientes, mientras que en el segundo grupo solo el 6,50%, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,011$), lo cual puede ser una consecuencia directa de la zona radiada. Además, como en el primer grupo hay más pacientes con el tumor primario a nivel rectal es frecuente que estos tengan mayor enfermedad ganglionar a dicho nivel, lo cual puede comprometer la vía urinaria por compresión o infiltración. También puede influir el hecho de que en el primer grupo el 58,33% tengan algún tipo de comorbilidad, mientras que en el segundo grupo solo el 21,73% ($p = 0,013$). También existe diferencia en la toma de otras medicaciones no dirigidas específicamente contra la enfermedad neoplásica, siendo la toma superior en el primer grupo, 41,66 vs. 15,21% respectivamente ($p = 0,044$).

No hay diferencia en la localización de las metástasis al analizar si existe afectación visceral o no, 83,33 vs. 86,95% respectivamente ($p = 0,746$). Pero la diferencia en la frecuencia de metástasis hepáticas es notable, siendo mayor en el grupo que no ha recibido radioterapia previa, del 73,96%, frente al 41,66% de los que habían recibido RT ($p = 0,034$), lo que como luego comentamos condiciona un peor perfil hepático. Así mismo las técnicas locales realizadas a este nivel son más frecuentes en este segundo grupo ($p = 0,022$): resección hepática: 0 vs. 30,43%; radiofrecuencia 0 vs. 6,52% y drenaje biliar 0 vs. 2,17%.

En el resto de características basales no existen diferencias significativas, ni en el sexo, ni en los hábitos tóxicos, ni en el momento en el que son analizados. En el ciclo del análisis, precisan disminución de dosis el 25% de los pacientes del primer grupo y el 30,43% en el segundo; y por la edad reciben el irinotecán a dosis de 150 mg/m² el 16,66% y el 6,50% respectivamente. No existen diferencias en la administración concomitante de algún anticuerpo, 66,66% y 80,43% ($p = 0,308$) ni en la necesidad de usar antieméticos, 75% y 82,60% ($p = 0,549$), en el grupo que no ha recibido RT previa y en el que sí, respectivamente.

n (%)	TRAS EL CICLO	
	RT PREVIA n (%)	No RT n (%)
Leucopenia G1	5 (41,66)	10 (21,73)
Leucopenia G2	2 (16,66)	2 (4,34)
Neutropenia G1	0	9 (19,56)
Neutropenia G2	2 (16,66)	2 (4,34)
Plaquetopenia G1	1 (8,33)	3 (6,52)
Plaquetopenia G2	0	2 (4,34)
Anemia G1	8 (66,66)	25 (54,34)
Anemia G2	0	2 (4,34)

Tabla 46: Incidencia de las alteraciones hematológicas tras el ciclo: n (%). Leucocitos 4.5-11 10³/μL; Neutrófilos: 2-510³/μL; plaquetas 135-450 10³/μL; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

En la hematimetría, de forma basal no existen diferencias entre ambos grupos, aunque salvo la leucopenia, que es más frecuente en el grupo que ha recibido radioterapia previa, a costa de G1, todo lo demás está con más frecuencia alterado en el segundo grupo. Sin embargo tras el ciclo ocurre lo contrario, hay más alteraciones en grupo de la radioterapia previa, destacando el aumento de la leucopenia G1 y la neutropenia G2, porque aunque la frecuencia en la

neutropenia es mayor en el segundo grupo, lo es a costa de G1. El aumento de la anemia también es mayor en el primer grupo, aunque todos G1, como se detalla en la tabla 46. La leucopenia es significativamente mayor en el primer grupo ($p = 0,034$).

El perfil hepático está más alterado en el grupo que no ha sido radiado previamente, que como ya hemos comentando, también son los que con más frecuencia tienen metástasis hepáticas. No existen diferencias significativas en la incidencia de colestasis basal 33,33 vs. 39,13% ($p = 0,712$). También el patrón de citolisis es más frecuente en este grupo. Tras el ciclo continúa siendo mayor la frecuencia y el grado en el grupo que no ha recibido radioterapia previa. Además, en el primer grupo solo aumenta la frecuencia en la alteración de la ALT, a costa del G1, disminuye el patrón de colestasis y disminuye el grado de afectación en la GGT y la FA. En el segundo grupo, aunque disminuye la frecuencia en la alteración de la GGT, el porcentaje de individuos con G3 sigue siendo el mismo. En la tabla 47 se detalla la evolución del perfil hepático en ambos grupos.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	RT PREVIA n (%)	No RT n (%)	RT PREVIA n (%)	No RT n (%)
ALT G1	0	4 (8,69)	1 (8,33)	7 (15,21)
AST G1	1 (8,33)	8 (17,34)	1 (8,33)	5 (10,86)
AST G2	0	1 (2,17)	0	0
GGT G1	7 (58,33)	13 (28,26)	5 (41,66)	7 (15,21)
GGT G2	0	9 (19,56)	1 (8,33)	7 (15,21)
GGT G3	1 (8,33)	6 (13,04)	0	6 (13,04)
FA G1	4 (33,33)	14 (30,43)	3 (25)	18 (39,13)
FA G2	1 (8,33)	6 (13,04)	0	3 (6,57)

Tabla 47: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

No existen diferencias significativas entre ambos grupos ni antes ni tras el ciclo, en la LDH ni en los marcadores tumorales específicos de digestivo.

En el resto de toxicidades, no hay diferencias significativas como se detalla a continuación. Aunque sí que es más frecuente la diarrea en el grupo que ha recibido radioterapia previa, diferencia no significativa, en el otro grupo hay algún individuo con diarrea G3, mientras que entre los que han recibido radioterapia, el mayor grado de diarrea es G2. En general hay más toxicidad en el grupo que no ha sido radiado previamente. Comparación de los pacientes que han recibido radioterapia previa y los que no:

- Diarrea: 50 vs. 43,47% ($p = 0,686$). G1: 33,33 vs. 21,73%; G2: 16,66 vs. 19,56%; G3: 0 vs. 2,17%
- Náuseas: 26,66 vs. 23,91% ($p = 0,699$). G1: 8,33 vs. 17,39%; G2: 8,33 vs. 6,52%.
- Vómitos: 8,33 vs. 10,86% ($p = 0,968$). G1: 8,33 vs. 8,69%; G2: 0 vs. 2,17%.
- Síndrome colinérgico G1: 0 vs. 8,69% ($p = 0,290$).
- Mucositis: 33,33 vs. 26,08% ($p = 0,617$). G1: 25 vs. 23,91%; G2: 8,33 vs. 2,17%.
- Alopecia G1: 0 vs. 8,69% ($p = 0,364$).
- Anorexia: 25 vs. 8,69% ($p = 0,123$). G1: 16,66 vs. 6,52%; G2: 8,33 vs. 2,17%.

- Astenia: 25 vs. 41,30% ($p = 0,300$). G1: 8,33 vs. 26,08%; G2: 8,33 vs. 15,21%; G3: 8,33 vs. 0%.

En ambos mejora la albumina y la creatinina, sin embargo, mientras que en el segundo grupo disminuye la hiperbilirrubinemia, destaca el aumento de esta en el grupo de la radioterapia previa.

La tasa de control de la enfermedad es del 74,99% en el grupo no radiado, frente al 86,94% del grupo que ha recibido radioterapia previa ($p = 0,308$). La tasa de respuesta también es mayor en el segundo grupo, 8,33 vs. 21,73%. Hay que destacar que en el primer grupo se registran un 16,66% de muertes y ninguna en el segundo grupo. Tampoco existen diferencias en la supervivencia mediana, 23,11 meses (17,71- 27,06 meses) frente a 22,38 meses (12,97- 33,26 meses) ($p = 0,808$), ni en la supervivencia libre de progresión, 8,61 meses (5,61- 11,61 meses) frente a 9,26 meses (7,68- 10,84 meses) ($p = 0,991$).

El estudio farmacocinético, muestra que el haber recibido radioterapia previamente, no influye en ningún de los parámetros y tampoco en la frecuencia de los genotipos de UGT1A1.

5.3.1.3 [Tratamiento adyuvante previo](#)

El haber recibido tratamiento adyuvante previo, evidentemente va a influir tanto en la toxicidad, eficacia y muy probablemente en la farmacocinética del irinotecán, ya que implica el haber recibido quimioterapia y/o radioterapia previa, y como antes hemos descrito esto tiene repercusión en los tratamientos posteriores. Pero no vamos a analizar esto detalladamente, ya que muchos de los pacientes que han recibido tratamiento adyuvante son analizados en líneas posteriores a la primera, 12 de los 19, por lo que esto actúa como factor de confusión y los datos no son plenamente valorables; así que solo destacaremos algunos de ellos.

El 32,75% de nuestros pacientes han recibido tratamiento en régimen de adyuvancia previo: quimioterapia todos menos uno y radioterapia el 42,10% del total.

En las características basales, veíamos que aquellos que habían recibido quimioterapia previa eran analizados en un momento de su enfermedad más avanzado, diferencia que era significativa, hecho que no ocurre en esta población. También habían sido sometidos a más técnicas locales a nivel hepático, lo mismo que en este grupo, pero en el grupo que ha recibido adyuvancia esta diferencia no es significativa ($p = 0,448$).

En el grupo que había recibido radioterapia previa observábamos una diferencia significativa en la edad, en este caso no. También estos pacientes, tenían mayor incidencia de comorbilidad y tomaban más medicaciones complementarias, pero en el grupo que lo ha recibido en régimen de adyuvancia no hay diferencias. Tanto en el grupo que ha recibido quimioterapia previa, como el de la radioterapia previa es más frecuente que el filtrado glomerular este disminuido, y esto mismo ocurre en el grupo de la adyuvancia: el 31,57% tiene algún grado de insuficiencia renal frente al 2,56% en el otro grupo. Los pacientes del grupo de la radioterapia, presentan una menor incidencia de metástasis hepáticas, y de técnicas locales a este nivel, diferencia estadísticamente significativa. En el grupo de la adyuvancia también la diferencia es significativa, presentando metástasis hepáticas el 42,10% frente a un 79,48% en el grupo sin adyuvancia ($p = 0,004$). También son sometidos a menos técnicas a nivel hepático, pero en este caso la diferencia no es significativa. En cuanto a la toxicidad, únicamente hay que destacar la mayor incidencia de leucopenia tras el ciclo, 52,63% en el primer grupo, frente al 23,07% en el grupo sin adyuvancia

previa ($p = 0,024$), lo cual también ocurría cuando hemos analizado a los pacientes con radioterapia previa.

No existen diferencias en la eficacia entre ambos grupos, ni en el análisis farmacocinético ni genotípico.

5.3.2 USO DE ANTICUERPO CONCOMITANTE

El uso o no de un anticuerpo junto con el régimen de FOLFIRI, depende del estado general del paciente, de la finalidad del tratamiento, así como de los tratamientos recibidos previamente. El uso de uno u otro depende de varios factores, sobre todo del estado del gen K/N RAS, ya que el cetuximab y el panitumumab solo están indicados en aquellos pacientes con K/N RAS nativo, mientras que el bevacizumab se puede aplicar tanto en los que lo presentan mutado como en los que no.

Como ya se ha comentado en los análisis de los apartados previos la relación entre la utilización de algún anticuerpo (AcMo) y otras características, en este capítulo solo daremos unas breves pinceladas de la comparación de estos grupos, los que reciben anticuerpo frente a los que no. Además, no se pueden extraer conclusiones, ya que solo el 15,51% de los pacientes no reciben ningún anticuerpo, frente al 84,84% que sí. Entre los anticuerpos recibidos, el 65,30% reciben bevacizumab, el 22,44% panitumumab, el 10,20% cetuximab y 1 individuo aflibercept (dentro de un ensayo clínico). Como es lógico, todos los pacientes que reciben cetuximab o panitumumab tienen el gen K/N RAS nativo, pero de los 32 pacientes que reciben bevacizumab también el 43,73% lo tienen no mutado.

En las características basales no existen diferencias significativas. Destacar que todos los pacientes del grupo que no reciben anticuerpo presentan PS 0-1, mientras que en el otro el 6,12% presenta PS 2 y el 2,04% PS 3 ($p = 0,374$). En el grupo sin anticuerpo destaca una mayor incidencia de individuos con el área de superficie corporal disminuida, 36,73 vs. 55,55% ($p = 0,120$), mientras que en el otro grupo hay mayor incidencia de hipoalbuminemia, 6,12 vs. 0% ($p = 0,446$), de hiperbilirrubinemia 10,20 vs. 0% ($p = 0,316$) y de insuficiencia renal 12,24 vs. 11,11% ($p = 0,309$), aunque como vemos ninguna diferencia es significativa. No hay diferencias en el consumo de tóxicos: fumadores el 10,20% y 22,22% ($p = 0,309$) en los que llevan anticuerpo y los que no respectivamente, y consumen alcohol el 38,77% y el 66,66% ($p = 0,120$). También la frecuencia de comorbilidades es similar, 71,42 vs. 66,66% ($p = 0,773$), así como el uso de medicación concomitante, 79,59 vs. 77,77% ($p = 0,902$).

Tampoco existen diferencias en el momento en el que se realiza el análisis. El 30,61% del grupo que recibe anticuerpo son analizados en primera línea, frente al 11,11% del segundo grupo, en otras líneas el 69,38% y 88,88%, respectivamente ($p = 0,611$). Tampoco difieren en el número de ciclo en el que son analizados dentro de cada línea, en el primer ciclo el 53,05% de pacientes del grupo con anticuerpo, frente al 55,55% del otro grupo ($p = 0,556$). Aunque la diferencia no sea significativa, vemos que como más individuos de los que reciben anticuerpo son analizados en primera línea, es probable que se haya intentado ser más agresivos y por eso se ha añadido este fármaco; también hay que tener en cuenta que al tratarse de una primera línea, en muchos de ellos la intención del tratamiento será neoadyuvante, por lo que interesa conseguir una mayor respuesta. Además, los que son analizados en otras líneas, pueden presentar toxicidades acumuladas que contraindiquen el uso de alguno de los anticuerpos.

El grupo con anticuerpo ha recibido más quimioterapia previamente, 85,71 vs. 77,77%, que aunque la diferencia no sea significativa ($p = 0,546$), sí que puede ser un factor que influya en la el hemograma como luego veremos. Por el contrario, más individuos del segundo grupo han recibido radioterapia, 20,40 vs. 22,22% ($p = 0,902$). En régimen de adyuvancia lo han recibido el 22,22% y 34,69% respectivamente ($p = 0,464$)

No hay diferencias en la afectación visceral metastásica ($p = 0,800$). Las metástasis hepáticas predominan en el grupo que no recibe ningún anticuerpo, 65,30 vs. 77,77% ($p = 0,464$), pero la frecuencia de técnicas locales a este nivel es mayor en el primer grupo: resección hepática previa 24,48 vs. 11,11%; radiofrecuencia 6,12 vs. 0% y drenaje biliar 2,04 vs. 0%. Esto indica nuevamente que en más individuos la intención del tratamiento era radical, ya que pueden ser individuos con metástasis hepáticas resecaadas, que ahora presenten nuevas metástasis bien a este nivel u otro y la intención sea intervenirlas posteriormente.

En el perfil hepático sí que hay que mencionar que la prevalencia de colestasis basal es superior en el grupo que no recibe anticuerpo, 55%, frente al 34,69% de los que si reciben, aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,236$). El patrón de citolisis es mayor entre los pacientes que reciben algún tipo de AcMo. Aunque la GGT está alterada en un porcentaje mayor entre los individuos que no lo reciben, el grado es mayor entre los que sí, lo mismo ocurre con la FA; es posible que sea por haber sido sometidos a más resección hepática en el primer grupo, ya que aunque estos tienen menor frecuencia de metástasis, el remanente hepático funcional puede ser menor. Tras el ciclo, la distribución sigue siendo similar en ambos grupos. En ambos se produce un ligero aumento en la frecuencia de la ALT, y también lo que más disminuye en los dos es la GGT, pero a costa de G1. Se detalla en la tabla 48 las frecuencias y los grados de alteración de las transaminasas.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	AcMo n (%)	NO AcMo n (%)	AcMo n (%)	NO AcMo n (%)
ALT G1	4 (8,16)	0	7 (14,28)	1 (11,11)
AST G1	8 (16,32)	1 (11,11)	6 (12,24)	1 (11,11)
AST G2	1 (2,04)	0	0	0
GGT G1	14 (28,57)	6 (66,66)	10 (20,40)	4 (44,44)
GGT G2	8 (16,32)	1 (11,11)	5 (10,20)	1 (11,11)
GGT G3	7 (14,28)	0	8 (16,32)	0
FA G1	14 (28,57)	5 (55,55)	15 (30,61)	5 (55,55)
FA G2	6 (12,24)	0	3 (6,12)	0

Tabla 48: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

En la hematimetría inicialmente no hay diferencias significativas. Globalmente en el grupo con anticuerpo el 69,38% de los individuos presentan leucopenia y/o neutropenia y/o plaquetopenia y/o anemia, frente al 55,55% de los individuos que no ($p = 0,416$). Aunque todas las alteraciones son más frecuentes y también de mayor grado en el grupo que recibe AcMo, puede estar influenciado porque son más los que han recibido quimioterapia previa. Pero tras el ciclo, sí que existen diferencias significativas teniendo en cuenta los cuatro parámetros de forma conjunta, el 77,55% de los pacientes que reciben anticuerpo presentan alguna alteración, frente al 44,44% de los que no ($p = 0,041$). En ambos, lo que más aumenta es la frecuencia de leucopenia, más

en el grupo sin anticuerpo, y la neutropenia, pero en este último caso más en el grupo con anticuerpo, existiendo una diferencia que tiende a la significación estadística, el 38,77% en el primer grupo, y 11,11% en el segundo ($p = 0,079$). Destaca la ligera disminución de la frecuencia de anemia en el segundo grupo, así como que en este grupo todas las alteraciones, tanto antes como tras el ciclo son G1. En la tabla 49 se detallan las incidencias en ambos grupo, y a continuación los cambios presentados en cada grupo.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	AcMo n (%)	NO AcMo n (%)	AcMo n (%)	NO AcMo n (%)
Leucopenia G1	9 (18,36)	1 (11,11)	14 (28,57)	3 (33,33)
Leucopenia G2	2 (4,08)	0	4 (8,16)	0
Neutropenia G1	2 (4,08)	0	11 (30,61)	1 (11,11)
Neutropenia G2	2 (4,08)	0	4 (8,16)	0
Plaquetopenia G1	4 (8,16)	0	4 (8,16)	0
Plaquetopenia G2	1 (2,04)	0	2 (4,08)	0
Anemia G1	28 (57,14)	5 (55,55)	29 (59,18)	4 (44,44)
Anemia G2	2 (4,08)	0	2 (4,08)	0

Tabla 49: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 $10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: 2-5 $10^3/\mu\text{L}$; plaquetas 135-450 $10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

-En el grupo que recibe anticuerpo:

- Leucopenia: aumenta un 14,24%. Disminuye ID 28 y 52 (de G1 a normal). Aumenta ID 47 (de G1 a G2); ID 8, 9, 12, 29, 34, 41, 45 y 55 (de normal a G1); ID 35 (de normal a G2).
- Neutropenia: aumenta un 22,45%. Disminuye ID 28 (de G1 a normal); ID 19 (de G2 a normal); ID 54 (de G2 a G1). Aumenta ID 8, 11, 12, 29, 37, 42, 45, 52 y 55 (de normal a G1); ID 32, 34, 35 y 47 (de normal a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 2,04%. Disminuye ID 46 (de G1 a normal). Aumenta ID 19 (de G1 a G2); ID 35 y 49 (de normal a G1).
- Anemia: aumenta un 2,04%. Disminuye ID 46 y 47 (de G1 a normal). Aumenta ID 9, 15 y 57 (de normal a G1).

-En el grupo sin anticuerpo:

- Leucopenia: aumenta un 22,22%. Disminuye ID 16 (de G1 a normal). Aumenta ID 3, 18 y 23 (de normal a G1).
- Neutropenia: aumenta un 11,11%. Aumenta ID 18 (de normal a G1).
- Plaquetopenia: ningún individuo la presenta antes ni tras el ciclo.
- Anemia: disminuye un 11,11%. Disminuye ID 7, 14 y 16 (de G1 a normal). Aumenta ID 3 y 18 (de normal a G1).

En el ciclo en el que son analizados, el 28,57% de los pacientes del primer grupo precisan disminución de dosis, frente al 33,33% delos del segundo, y reciben el irinotecán a dosis de 150 mg/m² el 10,20% de los pacientes en el primer grupo y ninguno en el segundo; así que la dosis media administrada es similar en ambos grupos, 288,12 mg y 282,22 mg, respectivamente.

Tampoco el uso de antieméticos difiere entre ambos grupos, 81,63% los precisan en el primer grupo, y el 77% en el segundo ($p = 0,786$).

En cuanto a marcadores séricos de enfermedad, la elevación de la LDH es más frecuente en el primer grupo, 28,57 vs. 11,11% ($p = 0,320$) de forma basal y tras el ciclo también 18,36 vs. 11,11%. En los marcadores tumorales de digestivo tampoco hay diferencias ($p = 0,291$):

- CEA elevado: basal: 57,14 vs. 77,77% y tras el ciclo: 59,18 vs. 66,66%.
- CA 19.9 elevado: basal: 46,93 vs. 44,44% y tras el ciclo: 44,89 vs. 22,22%.
- Ambos MT elevados: basal: 40,81 vs. 44,44% y tras el ciclo 42,85 vs. 22,22%.

En las toxicidades no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático, no existen diferencias, como detallamos a continuación. Pero en general destaca una mayor incidencia de toxicidad G2 en el primer grupo, como es esperable por añadir otro fármaco más. La mayor incidencia de mucositis en el primer grupo puede ser reflejo de la toxicidad de mucosas potencial de los anticuerpos anti-EGFR (panitumumab y cetuximab).

- Diarrea: 42,85 vs. 55,50% ($p = 0,481$). G1: 26,53 vs. 11,11%; G2: 12,24 vs. 44,44%. G3: 4,08 vs. 0%.
- Náuseas: 18,36 vs. 33,33% ($p = 0,308$). G1: 12,24 vs. 33,33%; G2: 6,12 vs. 0%.
- Vómitos: 12,24 vs. 0% ($p = 0,316$). G1: 8,16 vs. 0%; G2: 4,08 vs. 0%.
- Síndrome colinérgico G1: 8,16 vs. 0% ($p = 0,374$).
- Mucositis: 34,09 vs. 11,11% ($p = 0,229$). G1: 26,53 vs. 11,11%. G2: 4,08 vs. 0%.
- Alopecia G1: 6,12 vs. 0% ($p = 0,446$).
- Anorexia: 12,24 vs. 11,11% ($p = 0,924$). G1: 10,20 vs. 11,11%; G2: 2,04 vs. 0%.
- Astenia: 40,81 vs. 33,33% ($p = 0,757$). G1: 22,44 vs. 22,22%. G2: 18,36 vs. 11,11%.

Como ocurría de forma basal, tanto la hipoalbuminemia como la hiperbilirrubinemia son más frecuentes en el primer grupo, aunque en ambos grupos disminuye tras el ciclo:

- Albumina disminuida: 2,04 vs. 0%.
- Bilirrubina elevada: 2,04 vs. 0%.

En el análisis de la eficacia no hay diferencia entre ambos grupos. La tasa de control de enfermedad es del 85,70% y del 77,77% respectivamente ($p = 0,546$), pero la diferencia en la tasa de respuestas es más notoria, 20,40% y 11,11%, todas respuestas parciales. La supervivencia mediana es de 22,72 meses en el grupo que recibe anticuerpo frente a 20,84 meses en el que no ($p = 0,850$), y la supervivencia libre de progresión de 9,59 y 6,62 meses respectivamente ($p = 0,171$).

El análisis farmacocinético es importante, ya que el añadir un fármaco más puede influir, pero no vemos grandes variaciones entre los que reciben anticuerpo y los que no:

- V1 medio: 12,07 vs. 12,14 l ($p = 0,624$).
- V2 medio: 368,47 vs. 442,60 l ($p = 0,254$).
- CL Irinotecán: 31,28 vs. 30,52 l/h ($p = 0,166$).
- CL SN-38: 959,13 vs. 1189,00 l/h ($p = 0,020$). El aclaramiento de SN-38 es significativamente superior en el segundo grupo, incluso mayor a la media de la población general.

- ABC Irinotecán: 9,56 vs. 9,33 mg*h/l (p = 0,914) y tras ajustarlo por la dosis persiste sin haber diferencias significativas (p = 0,205).
- ABC SN-38: 0,37 vs. 0,24 mg*h/l (p = 0,114), y tras ajustarlo por la dosis la diferencia tampoco es significativa (p = 0,090).
- IB: 5,23 vs. 3,38 µg (p = 0,214), y tras ajustar por la dosis tampoco existe diferencia (p= 0,075), aunque se observa una tendencia.
- ABC SN-38G/dosis: 2,52 vs. 2,63 µg*h/l (p = 0,566).
-

En el estudio del genotipo, no hay diferencias significativas entre ambos grupos ni al estudiar los 3 por separado (p = 0,711), ni al separar los que tienen algún alelo*28 frente a los que no (p= 0,412), ni al comparar los homocigotos *28/28 con el resto de la población (p = 0,800):

- UGTA1*1/1: 40,81 vs. 55,55%.
- UGT1A1*1/28: 42,89 vs. 33,33%.
- UGT1A1*28/28: 14,28 vs. 11,11%.

5.3.2.1 Análisis exclusivo de pacientes que reciben anticuerpo

Para poder analizar las toxicidades específicas de los anticuerpos, analizamos de forma separada los 49 pacientes que lo reciben junto con el régimen de FOLFIRI.

	BEVACIZUMAB	CETUXIMAB	PANITUMUMAB	p
Diarrea	40,62%	80%	36,36%	0.281
Nauseas	18,75%	0%	18,18%	0.134
Vómitos	15,62%	0%	0%	0.398
S. Colinérgico	9,37%	0%	9,09%	0.894
Mucositis	21,87%	60%	36,36%	0.132
Alopecia	9,37%	0%	0%	0.637
Anorexia	12,5%	0%	18,18%	0.753
Astenia	40,62%	60%	27,27%	0.524
Rash cutáneo	0%	20%	72,72%	0.000
Epíxtasis	15,62%	0%	0%	0.398

Tabla 50: Toxicidad presentada en los pacientes que reciben anticuerpo.

Como vemos en la tabla 50, la epíxtasis ocurre exclusivamente en aquellos que reciben bevacizumab, mientras que la incidencia del rash cutáneo es estadísticamente superior en los pacientes que reciben un AcMo anti-EGFR. La mucositis también es más frecuente en estos, aunque la diferencia no es significativa, ya que el régimen de quimioterapia también influye en esto. No hay diferencias significativas en la toxicidad hematológica.

5.3.3 MOMENTO DEL ANÁLISIS

El momento en el que son analizados los pacientes es de gran importancia, ya que los tratamientos recibidos previamente pueden provocar toxicidad residual y por tanto actuar como factor de confusión si atribuimos a este tratamiento toxicidad que no es producida por el mismo, sino que ya existía. Cuando realizamos el análisis en ciclos distintos al primero de la línea de tratamiento correspondiente, la toxicidad sí que será consecuencia de este esquema de

tratamiento, pero puede estar aumentada debido a que la toxicidad de muchos antineoplásicos es acumulativa. A su vez, el hecho de que los pacientes sean analizados en segunda línea o posteriores puede contribuir a que su estado general sea peor. Así que analizaremos brevemente, tanto la línea de tratamiento para enfermedad metastásica en la que son analizados, como el número del ciclo dentro de la línea.

5.3.3.1 Número de línea de tratamiento

En primera línea se analizan el 29,31% de los pacientes y la distribución en otras líneas es: en segunda línea el 56,89% del total, en tercera el 10,34% y en cuarta y quinta línea el 1,72% en cada una.

Como ya hemos comentado previamente, la línea en la que son analizados, primera frente a otras, influye en algunas de las características basales. En la edad vemos que hay una tendencia a la significación estadística, siendo más jóvenes los analizados en primera línea respecto a los que son analizados en otras, 61,87 años (46- 72 años) frente a 65,02 años (40- 83 años) ($p = 0,082$), por lo que este factor también puede aumentar la susceptibilidad del grupo analizado en otras líneas a presentar más toxicidad.

La dosis media administrada es mayor en primera línea que en sucesivas, 314,82 mg frente a 275,75 mg, lo cual puede estar en relación con que generalmente los pacientes vírgenes de tratamiento tienen mejor PS ya que no presentan toxicidades residuales de tratamientos previos, por lo que también tienen una mayor capacidad de regeneración de la médula ósea y por consiguiente es menos frecuente que precisen disminuir la dosis como podemos ver en nuestra población: en el primer grupo, solo precisan disminución de dosis el 11,76%, mientras que en el segundo el 36,58%, a esto hay que añadir que en este último grupo el 12,19% recibe el irinotecán a dosis de 150 mg/m² por ser mayores de 70 años. Además, en primera línea la tendencia es a ser más agresivo con la finalidad de conseguir mejor respuesta. También la diferencia es significativa al analizar el número de ciclo en el que son analizados dentro de cada línea correspondiente: en el grupo que recibe el FOLFIRI en primera línea el 82,35% son analizados en el primer ciclo, mientras que en el grupo que lo recibe en otras líneas, únicamente el 31,7% ($p = 0,004$), lo que puede hacer que la toxicidad presentada sea mayor en los pacientes analizados otras líneas no solo por esa razón, sino también por la toxicidad acumulada de ciclos previos.

No hay diferencia en la frecuencia de los hábitos tóxicos. Tampoco se ve que influya en la localización de las metástasis; presentan afectación metastásica visceral el 76,42% de los pacientes analizados en primera línea y el 90,24% de los analizados en otras líneas ($p = 0,166$). Aunque la frecuencia de las metástasis hepáticas también es similar, 67,7% y 68,29% ($p = 0,791$), sí que existe una diferencia importante en la presencia del patrón de colestasis, el 17,64% de los pacientes del primer grupo lo presentan, frente al 46,34% del segundo ($p = 0,006$), y tras el ciclo aunque hay una ligera mejoría, continua siendo mayor en estos.

En cuanto al perfil hematológico, las diferencias son notables antes y tras el ciclo. Basalmente si analizando conjuntamente la frecuencia de leucopenia y/o neutropenia y/o trombopenia y/o anemia, vemos que en el segundo grupo es significativamente mayor, 41,17 vs. 78,04% ($p = 0,006$); esta diferencia en conjunto es debida en gran parte a la anemia, que está presente en el 41,17% de los pacientes del primer grupo, frente al 68,29% de los analizados en otras líneas ($p = 0,055$). De forma basal, únicamente la plaquetopenia es mayor en los analizados en primera línea. Tras el ciclo esta diferencia significativa en la frecuencia de la anemia se mantiene, 41,17

vs. 68,29% ($p = 0,055$), pero el empeoramiento en todos los parámetros es mayor en los analizados en primera línea. En los analizados en primera línea todos los parámetros empeoran; todos los que tenían algo alterado lo mantienen salvo ID 7 en el que mejora la anemia. El que destaca en toxicidad a este nivel es ID 35. En los analizados en otras líneas se produce un aumento del 19,52% en la frecuencia de la neutropenia, pero sobre todo a costa de G1. En la tabla 51 se describe la evolución del perfil hematológico.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	1ª línea n (%)	Otras n (%)	1ª línea n (%)	Otras n (%)
Leucopenia G1	1 (5,88)	9 (21,95)	6 (35,29)	11 (26,82)
Leucopenia G2	0	2 (4,87)	1 (5,88)	3 (7,31)
Neutropenia G1	1 (5,88)	1 (2,43)	4 (23,57)	8 (19,51)
Neutropenia G2	0	2 (4,87)	1 (5,88)	3 (7,31)
Plaquetopenia G1	2 (11,76)	1 (2,43)	3 (17,64)	2 (4,87)
Plaquetopenia G2	0	1 (2,43)	0	2 (4,87)
Anemia G1	6 (35,29)	26 (63,41)	7 (41,17)	26 (63,41)
Anemia G2	0	2 (4,87)	0	2 (4,87)

Tabla 51: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 $10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: 2-5 $10^3/\mu\text{L}$; plaquetas 135-450 $10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

En cuanto a las otras toxicidades presentadas, es importante destacar que la diarrea es significativamente mayor en los analizados en otras líneas como vemos a continuación. En este grupo también son más frecuente las náuseas y los vómitos, a pesar de que en estos es mucho más frecuente el uso de antiemético, 41,17 vs. 97,56% ($p = 0,0001$), la mucositis ligeramente y la astenia. En los analizados en primera línea destaca una mayor incidencia de síndrome colinérgico y ligeramente la alopecia. A continuación detallamos estas diferencias entre el primer y el segundo grupo:

- Diarrea: 17,64 vs. 56,09% ($p = 0,007$). G1: 5,88 vs. 31,70%; G2: 5,88 vs. 21,95%; G3: 5,88 vs 2,43%.
- Náuseas: 1,64 vs. 24,39% ($p = 0,280$). G1: 11,76 vs. 17,67%; G2: 5,88 vs. 7,31%.
- Vómitos: 0 vs. 12,19% ($p = 0,132$). G1: 0 vs 9,75%; G2: 0 vs. 2,43%.
- Síndrome colinérgico G1: 23,52 vs. 2,43% ($p = 0,037$).
- Mucositis: 23,52 vs. 29,26% ($p = 0,656$). G1: 23,52 vs. 24,39%; G2: 0 vs. 4,87%.
- Alopecia G1: 5,88 vs 4,87% ($p = 0,875$).
- Anorexia: 11,76 vs. 12,95% ($p = 0,963$). G1: 5,88 vs. 9,75%; G2: 5,88 vs 2,43%.
- Astenia: 29,21 vs. 41,46% ($p = 0,389$). G1: 17,64 vs. 24,39%; G2: 11,76 vs. 14,63%; G3: 0 vs 2,43%.

La tasa de control de la enfermedad es ligeramente mayor en los analizados en otras líneas, 76,46 vs. 87,8% ($p = 0,278$), pero la frecuencia de respuestas parciales es mayor en los analizados en la primera línea 29,41 vs. 14,63%. Es importante destacar que en el primer grupo fallecen el 5,88% de los pacientes y en el segundo el 2,43%, pero en números absolutos es un individuo en cada grupo.

Tanto la supervivencia mediana como supervivencia libre de progresión son mayores en el primer grupo, pero sin existir diferencias significativas:

- SVM: 27,74 (20,06- 35,42 meses) vs. 20,02 (15,43- 24,61 meses) meses ($p = 0,173$).
- SLP: 9.70 (6,94- 12,46 meses) vs. 8,84 (7,24- 10,43 meses) meses ($p = 0,630$).

Las diferencias en el análisis farmacocinético entre los analizados en primera línea frente a los analizados en otras líneas, se expone a continuación:

- V1 medio: 11,96 vs. 12,18 l ($p = 0,501$).
- V2 medio: 404,87 vs. 369,65 l ($p = 0,983$).
- CL Irinotecán: 31,09 vs. 31,60 l/h ($p = 0,736$).
- CL SN-38: 1085,92 vs. 957,02 l/h ($p = 0,191$).
- ABC Irinotecán: 10,54 vs. 9,10 mg*h/l ($p = 0,003$), pero al ajustar por la dosis, la diferencia deja de ser significativa ($p = 0,740$).
- ABC SN-38: 0,31 vs. 0,37 mg*h/l ($p = 0,116$) y ajustado por la dosis se observa una tendencia a la significación estadística, siendo mayor en los analizados en otras líneas, ($p = 0,064$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,28 vs. 2,64 ($p = 0,060$).
- IB: 4,77 vs. 5,01 ($p = 0,092$), y la diferencia es mayor al ajustarlo por la dosis aunque no llegue a la significación estadística ($p = 0,074$).

Tampoco existen diferencias en el análisis del genotipo, que puedan explicar las diferencias previamente expuestas.

En este análisis vamos a destacar varios individuos y describirlos detalladamente; ID 35 por la toxicidad hematológica que presenta, e ID 22 y 50 por ser analizados en la línea más avanzada:

-ID 35: varón de 70 años con PS 0, sin hábitos tóxicos. Diagnosticado de adenocarcinoma de recto con metástasis viscerales (no hepáticas), al que se le había resecado previamente el tumor primario, y tiene el gen RAS nativo. Presenta disminuida la superficie corporal. Había recibido quimioterapia y radioterapia previamente en régimen de adyuvancia.

Es analizado en el primer ciclo de una primera línea de tratamiento, y recibe el FOLFIRI en combinación con panitumumab

Características basales:

- Alteraciones en el hemograma: anemia G1.
- Alteraciones del perfil hepático: GGT G2 y FA G1.
- LDH elevada. CEA elevado y CA 19.9 normal.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: astenia G1
- Empeora la hematimetría: leucopenia G2, neutropenia G2, plaquetopenia G1 y anemia G1
- Empeora el perfil hepático: ALT G1, AST G1, GGT G3 y FA G1.
- La LDH aumenta un 8,51%. El CEA aumenta un 57,87%.
- En la valoración de respuesta presenta enfermedad estable.

Parámetros farmacocinéticos: el que mayor aclaramiento de SN-38 y área bajo la curva de SN-38 tiene, lo cual puede justificar la toxicidad; además tiene menor aclaramiento de irinotecán que la media y también mayor área bajo la curva de irinotecán que la media de su grupo lo cual sí que va de la mano de la mayor toxicidad hematológica que presenta.

-ID 22: analizado en el apartado 5.2.11.

-ID 50: analizado en el apartado 5.2.13.1.

5.3.3.2 [Número de ciclo](#)

Al igual que como ocurre con la línea en la que son analizados, es importante tener en cuenta el número de ciclo dentro de la línea correspondiente, ya que los pacientes que son analizados en ciclos posteriores pueden tener toxicidad acumulada de ciclos previos o peor estado general. El 42,18% de los pacientes de la población son analizados en el primer ciclo, mientras que el 57,81% en otros ciclos.

Como ya hemos comentado previamente, sí que influye en algunas de las características basales: el porcentaje de hombres es significativamente mayor en el grupo que se analiza en el primer ciclo, 88% frente al 64,86% ($p = 0,032$) y la edad media es mayor en el segundo grupo, 62,25 vs. 65,25 años ($p = 0,041$). No existen diferencias en el PS, ni en la comorbilidad que presentan. Sin embargo, sí que difieren en los hábitos tóxicos, ya que en el primer grupo predominan los consumidores de alcohol, 55,55 vs. 35,13% ($p = 0,053$) y en el segundo grupo los fumadores 3,70 vs. 16,21% ($p = 0,027$). En el resto de características basales no hay diferencias, salvo en la hematimetría, que cuando analizamos en conjunto la frecuencia de leucopenia y/o neutropenia y/o plaquetopenia y/o anemia, hay más alteraciones en el segundo grupo, 54,85 vs. 81,48% ($p = 0,031$), probablemente reflejo de la toxicidad acumulada. Tras el ciclo mejora el hemograma en general en la cohorte de pacientes analizados en otros ciclos, y sin embargo en los del primer ciclo empeora, destacando el aumento de la neutropenia, sobre todo el G2. Aunque tras el ciclo no existen diferencias significativas en ninguno de los parámetros.

No hay diferencia importante en la localización de las metástasis, aunque las metástasis hepáticas son algo más frecuentes en el primer grupo 74,07% y 62,16%, respectivamente ($p = 0,227$) y además han sido sometidos a más técnicas locales a este nivel: resección hepática 29,62 vs. 18,91%; radiofrecuencia 7,40 vs. 2,70% y drenaje biliar 3,70 vs. 0%; esto es reflejo de que en el primer ciclo se han podido realizar probablemente con una intención radical. Esta ligera diferencia en las lesiones hepáticas, va acompañada de una mayor frecuencia de colestasis basal en el primer grupo, 41,93 vs. 33,33%, diferencia no significativa ($p = 0,501$). Tras el ciclo de tratamiento mejora el perfil hepático en ambos grupos pero sigue siendo más frecuente el patrón de colestasis en el primero; esto puede ser porque aún no ha dado tiempo a que la quimioterapia haga su efecto.

La dosis media administrada es mayor en el primer grupo, 317,12 mg y 265,22 mg, respectivamente. Esto es así porque en el primer grupo solo precisan disminución de dosis el 14,81% de los pacientes, mientras que en el segundo grupo el 35,13%, además por ser mayores de 70 años se administra una dosis de 150 mg/m² en el 3,70% y en el 10,81% respectivamente. No hay diferencias en la administración de anticuerpo concomitante, 74,07% lo reciben en el primer grupo, frente al 83,78% del segundo ($p = 0,974$). También el uso de antieméticos es más frecuente en el segundo grupo, 70,96% y 92,59%, respectivamente.

No hay diferencias significativas en el resto de toxicidades, pero hay que destacar que la diarrea es más frecuente en los analizados en ciclos posteriores y de mayor grado, 33,33 vs. 54,05% ($p = 0,125$): G1: 18,51 vs. 29,72%; G2: 11,11 vs. 21,62%; G3: 3,70 vs. 2,70%. También en este segundo grupo son más frecuentes los vómitos, 7,40 vs. 10,81% ($p = 0,759$) y la astenia, 29,62 vs. 45,94% ($p = 0,681$). En el primer grupo hay más individuos con náuseas, 25,92 vs. 18,91% ($p = 0,303$), síndrome colinérgico, 14,81 vs. 2,70% ($p = 0,370$), alopecia, 7,40 vs. 5,40% ($p = 0,637$), anorexia, 11,11 vs. 10,81% ($p = 0,834$) y mucositis, 29,62 vs. 24,32% ($p = 0,792$), aunque esta última de mayor grado en el grupo que es analizado más tarde.

En la eficacia no existen diferencias, la tasa de control de enfermedad es del 81,47% y 89,18% en el primero y segundo grupo, respectivamente ($p = 0,890$), pero con mayor tasa de respuestas en el grupo analizado en el primer ciclo, 22,22 vs. 18,91%. La supervivencia mediana es de 22,04 meses frente a 22,18 meses ($p = 0,780$) y la supervivencia libre de progresión de 9,31 y 8,91 meses, respectivamente ($p = 0,809$).

Se detallan los datos farmacocinéticos, ya que son varias las diferencias observadas; diferencia de la media de los analizados en el primer ciclo frente a los que son analizados en ciclos posteriores:

- V1 medio: 11,97 vs. 12,21 l ($p = 0,780$).
- V2 medio: 365,17 vs. 396,97 l ($p = 0,052$).
- CL Irinotecán: 29,74 vs. 32,79 l/h ($p = 0,401$).
- CL SN-38: 939,37 vs. 1058,44 l/h ($p = 0,475$).
- ABC Irinotecán: 10,55 vs. 8,34 mg*h/l ($p = 0,221$) y tras ajustarlo por la dosis tampoco existe diferencia significativa ($p = 0,856$).
- ABC SN-38: 0,41 vs. 0,28 mg*h/l ($p = 0,151$), pero la diferencia es significativa tras ajustarlo por la dosis ($p = 0,044$).
- IB: 6,04 vs. 3,67 μg ($p = 0,517$), al ajustarlo por la dosis la diferencia es significativa ($p = 0,013$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,33 vs. 2,77 ($p = 0,117$).

No existen diferencias significativas entre ambos grupos en el estudio del genotipo.

Es importante destacar que el valor medio de la $\alpha 1$ glicoproteína ácida (AGA) es mayor en el primer grupo, 102,99 vs. 83,85 g/dl, diferencia que es estadísticamente significativa ($p = 0,026$).

5.3.4 DISMINUCIÓN DE DOSIS

La disminución de la dosis del irinotecán, se realiza a criterio del médico, bien por el estado general del paciente, comorbilidad, alteraciones analíticas, toxicidades presentadas, etc. En este subanálisis es importante tener en cuenta el momento en el que cada paciente es analizado, ya que es muy distinto el hecho de realizar una disminución de dosis en el primer ciclo, lo cual suele ser por presentar un mal estado general, o el realizar la disminución tras toxicidad presentada en ciclos previos del mismo esquema de tratamiento.

En nuestra población el 29,31% de los pacientes precisan disminución de dosis. De los 41 pacientes que lo reciben a dosis plenas, 4 de ellos (9,75%), reciben el irinotecán a dosis de 150 mg/m² por ser mayores de 70 años, esto también a criterio del médico, ya que algunos ancianos lo reciben a dosis de 180 mg/m².

El 17,64% de los pacientes que precisan disminución de dosis son mujeres, frente al 26,80% en el grupo que lo recibe a dosis plenas. Como es de esperar la edad media del grupo que recibe el irinotecán con disminución de dosis es mayor, 67,11 años [46 años (ID 31) – 83 años (ID 54)] frente a 63,96 años [40 años (ID 24)- 77 años (ID 41)] en el grupo sin disminución, pero esta diferencia no es significativa ($p = 0,194$). No hay diferencias en el PS: PS 0-1: 88,23 vs. 95,12%; PS 2: 11,76 vs. 2,43%; PS 3: 0 vs. 2,43%, en los que precisan disminuir la dosis y los que no ($p = 0,346$).

La frecuencia de comorbilidad es similar en ambos grupo, 70,58% y 70,73%, respectivamente, por lo que esto no se puede considerar que sea uno de los factores que promuevan la disminución de dosis; tampoco hay diferencias en la toma de otras medicaciones concomitantes, 82,35% las precisan en el primer grupo, frente al 78,04% de los del segundo grupo ($p = 0,713$). En el primer grupo, el 47,05% presenta el área de superficie corporal disminuida, y en el grupo que recibe dosis plenas el 41,46% ($p = 0,695$). La frecuencia de hipoalbuminemia basal también es similar en ambos grupos, 5,88% y 4,87% ($p = 0,875$). Hay que destacar que ninguno de los pacientes del primer grupo presenta hiperbilirrubinemia previo al ciclo de tratamiento, mientras que en el segundo la tienen el 12,19% del total, aunque esto no supone una diferencia significativa ($p = 0,132$). En cada grupo, solo un individuo presenta cifras de creatinina alteradas, pero cuando calculamos el filtrado glomerular, el 23,52% de los pacientes con la dosis disminuida lo tienen disminuido, y solo el 7,31% de los del segundo grupo, lo que supone una diferencia mayor ($p = 0,084$).

No hay diferencias en los hábitos tóxicos, en el primer grupo, el 17,64% son fumadores, y el 41,17% consumidores de alcohol, mientras que en el segundo grupo, el 9,75% y 43,90%, respectivamente.

Como hemos comentado previamente, el momento en el que se realiza el análisis en cada individuo es muy importante, y actúa como sesgo a la hora de comparar ambos grupos. En el grupo al que se le disminuye la dosis, solo el 11,76% son analizados en primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, frente al 36,58% en el grupo con dosis plenas ($p = 0,059$). También son más los individuos de este segundo grupo que son analizados en el primer ciclo de la línea correspondiente, 35,29 vs. 39,02% ($p = 0,074$). Esto nos demuestra que los pacientes a los que se les administra la dosis disminuida, son analizados en un momento más avanzado de su enfermedad, por lo que es normal que tengan peor estado general, más carga tumoral que empeore el funcionamiento de algún órgano y sobre todo toxicidad acumulada.

Reflejo de que son analizados en un momento más avanzado de la enfermedad, la frecuencia de la afectación metastásica visceral es ligeramente mayor en el grupo que precisa disminución de dosis, pero esta diferencia no es significativa, 94,11% y 82,92%, respectivamente ($p = 0,261$). Las metástasis hepáticas están presentes en el 70,58% de los individuos del primer grupo, y en el 65,85% de los del segundo ($p = 0,727$). Tampoco existen diferencias en la frecuencia en la que son sometidos a alguna técnica local a nivel hepático, 29,41% de los individuos del grupo que recibe la dosis disminuida y 24,39% en el segundo grupo. En la primera cohorte, el 64,70% tienen el primario en el colon y el 68,29% en el segundo grupo, y este había sido resecado en el 82,35% y el 85,36% de los individuos respectivamente ($p = 0,773$).

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	DISMINUCIÓN DOSIS n (%)	DOSIS PLENAS n (%)	DISMINUCION DOSIS n (%)	DOSIS PLENAS n (%)
ALT G1	1 (5,88)	3 (7,31)	1 (5,88)	7 (17,07)
AST G1	2 (11,76)	7 (17,07)	0	7 (17,07)
AST G2	0	1 (2,43)	0	0
GGT G1	5 (29,41)	15 (36,58)	3 (17,64)	11 (26,82)
GGT G2	3 (17,64)	6 (14,63)	1 (5,88)	5 (12,18)
GGT G3	3 (17,64)	4 (9,75)	4 (23,52)	4 (9,75)
FA G1	5 (29,41)	11 (26,86)	5 (29,41)	15 (36,58)
FA G2	3 (17,64)	3 (7,31)	2 (11,76)	1 (2,43)

Tabla 52: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

No existen diferencias significativas en la alteración del perfil hepático, ni antes ni tras el ciclo. El patrón de colestasis previo al tratamiento es algo más frecuente en el primer grupo, 47,05% frente al 34,14% ($p = 0,356$), y tras el ciclo la diferencia es similar. El patrón de citolisis tanto antes como tras el tratamiento es más frecuente en el grupo que recibe el irinotecán a dosis plenas. La GGT y la FA inicialmente están algo más alterado en el primer grupo, y sobre todo destaca que presentan mayor grado de alteración. Tras el ciclo la frecuencia de la alteración en estos dos parámetros es similar en ambos grupo pero continua destacando una mayor frecuencia de G3 de la GGT en el grupo que recibe la dosis disminuida. En la tabla 52 se muestran las frecuencias y los grados de alteración de las transaminasas, tanto antes como tras el ciclo.

Como ya hemos comentado, el hecho de que los individuos del primer grupo son analizados en un momento más avanzado de su enfermedad es probablemente la causa principal de precisar disminuir la dosis, y de la mano de este hecho va el que el 100% de ellos habían recibido quimioterapia previamente, mientras que en el segundo grupo solo el 78,04% ($p = 0,036$). Sin embargo la radioterapia previa es más frecuente en el segundo grupo, 17,64 vs. 21,95%, aunque esta diferencia no es significativa ($p = 0,713$). En régimen de adyuvancia lo habían recibido el 35,29% y el 31,70% respectivamente ($p = 0,791$).

En el ciclo del análisis, en el primer grupo reciben el régimen de FOLFIRI en combinación con un anticuerpo el 82,35% frente al 85,36% de los que reciben dosis plenas ($p = 0,773$). La frecuencia del uso de antieméticos es ligeramente superior en el grupo con la dosis disminuida, 88,23% frente al 78,04% ($p = 0,368$), aunque como luego veremos esto no impide que más individuos del primer grupo presenten náuseas y/o vómitos.

En el hemograma existen diferencias importantes sobre todo antes del ciclo de tratamiento. Teniendo en cuenta conjuntamente la frecuencia de leucopenia y/o neutropenia y/o plaquetopenia y/o anemia, más individuos del primer grupo presentan alguna de estas alteraciones de forma basal, 88,23% frente al 58,53% ($p = 0,028$). Destaca que la frecuencia de la neutropenia, 17,64 vs. 2,43% ($p = 0,037$) y de la anemia, 82,35 vs. 51,21% ($p = 0,027$) son estadísticamente superiores en este primer grupo. Pero tras el ciclo esta diferencia en el análisis conjunto ya no existe, 82,35% presentan alguna alteración en el primer grupo, frente al 62,29% en el segundo grupo ($p = 0,275$), eso se debe a que en el grupo con dosis plenas se producen más toxicidades hematológicas y además en el primer grupo disminuye la frecuencia de anemia. En la tabla 53 se detallan las frecuencias y los grados de estas alteraciones, tanto antes como tras el ciclo.

	BASAL		TRAS EL CICLO	
	DOSIS DISMINUIDA	DOSIS PLENAS	DOSIS DISMINUIDA	DOSIS PLENAS
Leucopenia	17,64%	21,90%	23,52%	36,58%
Neutropenia	17,64%	2,43%	29,41%	19,51%
Plaquetopenia	11,76%	4,87%	17,64%	5,88%
Anemia G1	82,35%	51,21%	76,47%	53,65%

Tabla 53: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 $10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: 2-5 $10^3/\mu\text{L}$; plaquetas 135-450 $10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

En las toxicidades no hematológicas y no relacionadas con el perfil hepático, hay diferencias importantes como a continuación se detalla (cohorte que recibe el tratamiento a dosis disminuidas frente a los que reciben la dosis habitual):

- Diarrea: 76,47 vs. 31,70% ($p = 0,002$).
- Náuseas: 23,52 vs. 19,51% ($p = 0,731$).
- Vómitos: 23,52 vs. 2,43 ($p = 0,009$).
- S. colinérgico: 5,88 vs. 7,31% ($p = 0,884$).
- Mucositis: 23,52 vs. 29,26% ($p = 0,656$).
- Alopecia: 0 vs. 7,31% ($p = 0,252$).
- Anorexia: 0 vs. 17,07% ($p = 0,069$).
- Astenia: 52,94 vs. 31,70% ($p = 0,129$).

En el análisis farmacocinético no se ve que la disminución de dosis influya en ninguno de los parámetros. Hay que destacar que más individuos que reciben la dosis disminuida presentan el área bajo la curva del irinotecán menor a la media, 82,35% frente al 31,70% ($p = 0,0001$), pero esta diferencia se pierde cuando ajustamos por la dosis ($p = 0,905$), y lo mismo ocurre con el índice biliar. Pero incluso tras ajustarlo por la dosis más individuos del segundo grupo presentan el área bajo la curva del SN-38G menor a la media, 11,76% de los pacientes del primer grupo y 75,60% de los del segundo ($p = 0,0001$).

En la eficacia sí que vemos diferencias importantes. La tasa de control de la enfermedad es estadísticamente superior en el segundo grupo, 64,70 vs. 92,68% ($p = 0,007$). En este grupo hay más índice de respuesta 11,76 vs. 21,95%, y en ambos grupos fallece un individuo. Tanto la supervivencia mediana como la supervivencia libre de progresión son estadísticamente superiores en el segundo grupos:

- SVm (gráfico 21): 14,24 meses (9,66- 18,82 meses) vs. 25,79 meses (20,53- 31,05 meses) ($p = 0,012$).
- SLP (gráfico 22): 5,77 meses (4,26- 7,28 meses) vs. 10,42 meses (8,71- 12,12 meses) ($p = 0,001$).

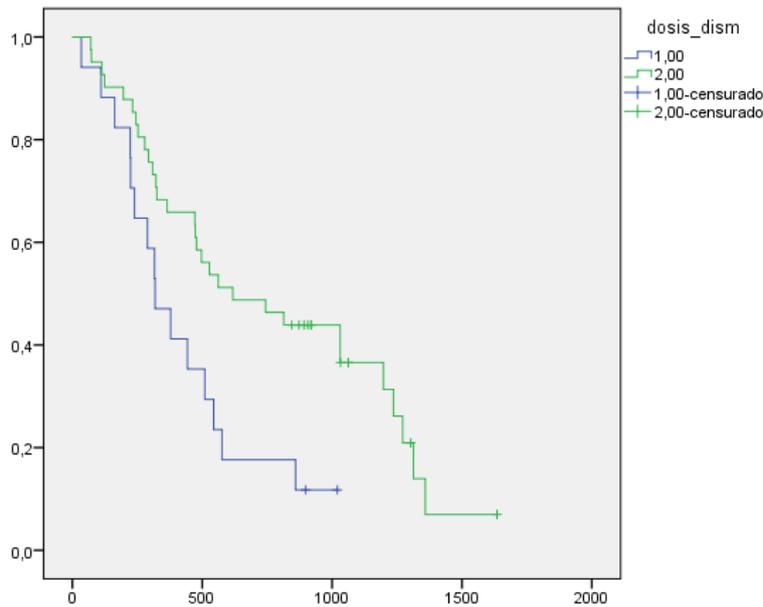


Gráfico 21: curvas de supervivencia según dosis de tratamiento.

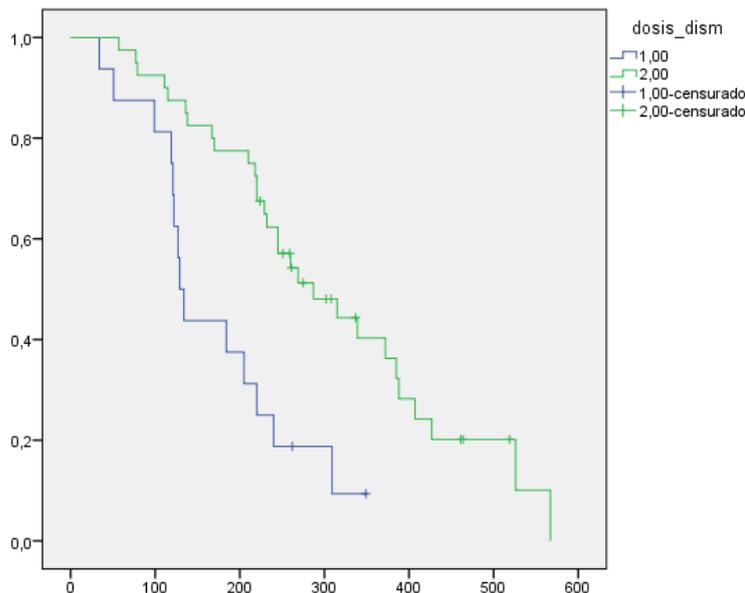


Gráfico 22: SLP según dosis

En cuanto al estudio del genotipo de UGT1A1, no hay diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,365$). Tampoco hay diferencia si agrupamos los que presentan algún alelo *28 frente a los que no ($p = 0,849$), ni enfrentando los homocigotos *28 con el resto de la población ($p = 0,166$), pero en este caso hay que destacar la diferencia aunque no sea significativa:

- UGT1A1*/1: 41,17 vs. 43,90%.
- UGT1A1*1/28: 35,29 vs. 46,34%.
- UGT1A1*28/28: 23,52 vs. 9,75%.

5.4 GENOTIPO

5.4.1 UGT1A1*1/1 vs. UGT1A1*1/28 vs. UGT1A1*28/28

Detallamos a continuación las diferencias entre los tres genotipos: UGT1A1*1/1, *1/28 y *28/28. El 43,10% de la población tiene genotipo UGT1A1*/1, el mismo porcentaje *1/28 y el 13,79% genotipo *28/28. La menor representación del tercer grupo, reflejo de lo que ocurre en nuestra sociedad, dificulta el poder realizar comparaciones. No existen diferencias significativas en las características basales como se detalla en la tabla 54. Pero observamos que en el tercer grupo, los homocigotos para el alelo *28, en general presentan más factores adversos: peor PS (diferencia que tiende a la significación estadística), también más individuos presentan hiperbilirrubinemia, disminución del filtrado glomerular y la edad media es mayor. La disminución del área de superficie corporal destaca en los 2 grupos que presentan algún alelo *28 respecto a los homocigotos *1/1.

	*1/1 n (%)	*1/28 n (%)	*28/28 n (%)	P=
Hombres/mujeres	21 (84)/4 (16)	17 (68)/8 (32)	6 (75)/2 (25)	0,417
Edad media	64,30 años	61,39 años	70,18 años	0,511
PS 0-1/2-3	24 (96)/1 (4)	24 (96)/1 (4)	6 (75)/2 (25)	0,094
Colon/recto	17 (68)/8 (32)	16 (64)/9 (36)	8 (100)/0	0,647
Primario reseca	19 (76)	23 (92)	7 (87,50)	0,120
Gen RAS mutado	14 (56)	10 (40)	1 (12,50)	0,089
ASC disminuido	7 (28)	12 (48)	4 (50)	0,330
Hiperbilirrubinemia	1 (4)	2 (8)	2 (25)	0,181
Hipoalbuminemia	2 (8)	1 (4)	0	0,633
Insuficiencia renal	1 (4)	4 (16)	2 (25)	0,206
Comorbilidad	19 (76)	16 (64)	6 (75)	0,621
Co-medicación	20 (80)	19 (76)	7 (87,50)	0,778

Tabla 54: Características basales según los 3 genotipos.

No hay diferencias en los hábitos tóxicos, son fumadores el 8%, 16% y 12,5% de los pacientes con UGT1A1*1/1, *1/28 y *28/28 respectivamente ($p = 0,685$) y consumen alcohol el 48%, 44% y 25%, respectivamente ($p = 0,516$).

El momento en el que son analizados dentro de la evolución de su enfermedad, no difiere demasiado entre los tres grupos, pero la cohorte con genotipo *1/1 son valorados en un momento algo más avanzado:

- Analizados en primera línea: 20 vs. 36 vs. 37,50 % ($p = 0,621$).
- Analizados en el primer ciclo de la línea correspondiente: 48 vs. 60 vs. 50% ($p = 0,661$).

En cuanto a los tratamientos recibidos previamente, destaca que en el grupo con genotipo *28/28 todos habían recibido quimioterapia previa, mientras que en el primer grupo el 84% y en el segundo el 80% ($p = 0,395$). Tratamiento con radioterapia había sido administrada al 12%, 32% y 12,50% respectivamente ($p = 0,180$); la mayor frecuencia en el segundo grupo está

justificada por la mayor incidencia de tumores en recto. En régimen de adyuvancia lo habían recibido el 28%, 36% y 37,50% respectivamente ($p = 0,795$).

En el ciclo en el que son analizados los homocigotos para el alelo *28, reciben con más frecuencia que los otros dos grupos un anticuerpo en combinación con el régimen de FOLFIRI, 76 vs. 76 vs. 87,50% ($p = 0,714$) y también todos los pacientes de este tercer grupo precisan usar antieméticos, frente al 84% y 72% en los homocigotos para el alelo*1 y en los heterocigotos, respectivamente ($p = 0,188$). La frecuencia con la que se disminuye la dosis de irinotecán, es mayor en el tercer grupo, 50% frente a un 24% en cada uno de los otros dos grupos. Reciben el irinotecán a dosis de 150 mg/m² el 8%, 12% y 12,50% respectivamente, mayores de 70 años. Esto hace que la dosis media administrada sea mayor en el primer grupo, 300,46mg y en el extremo opuesto, con menor dosis media el tercer grupo, 250,75 mg, en el genotipo *1/28 la dosis media es de 285,62 mg.

El 88% de los pacientes del primer grupo presentan afectación metastásica visceral, cifra similar al 84% del segundo grupo y 87,50% del tercero ($p = 0,730$). Las metástasis hepáticas son algo más frecuentes en el segundo grupo, 72%, frente al 68% y 50% en el primer y tercer grupo respectivamente ($p = 0,511$). También en el grupo de heterocigotos, más pacientes habían sido sometidos a técnicas locales a este nivel, 68 vs. 80 vs. 75% ($p = 0,353$): resección hepática: 32 vs. 16 vs. 25%, radiofrecuencia: 0 vs. 8 vs. 0% y drenaje biliar 4 vs. 0 vs. 0%.

	BASAL n (%)			TRAS EL CICLO n (%)		
	*1/1	*1/28	*28/28	*1/1	*1/28	*28/28
Leucopenia G1	5 (20)	5 (20)	0	5 (20)	8 (32)	1 (12,50)
Leucopenia G2	0	1 (4)	1 (12,50)	1 (4)	2 (8)	1 (12,50)
Neutropenia G1	1 (4)	1 (4)	0	6 (24)	3 (12)	2 (25)
Neutropenia G2	0	1 (4)	1 (12,50)	3 (12)	1 (4)	0
Plaquetopenia G1	1 (4)	2 (8)	0	2 (8)	1 (4)	0
Plaquetopenia G2	1 (4)	0	0	1(4)	1 (4)	0
Anemia G1	17 (68)	9 (36)	6 (75)	18 (72)	10 (40)	3 (37,50)
Anemia G2	0	2 (8)	0	0	2 (8)	0

Tabla 55: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 10³/μL; Neutrófilos: 2-510³/μL; plaquetas 135-450 10³/μL; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

En el análisis del perfil hematológico previo al ciclo, no existe diferencia al valorar conjuntamente la frecuencia de leucopenia y/o neutropenia y/o plaquetopenia y/o anemia entre los tres grupos ($p = 0,195$). Aunque la frecuencia de leucopenia es mayor en los 2 primeros grupos, hay que destacar que el G2 es mayor en el grupo de homocigotos para el alelo *28; también la neutropenia es mayor en estos, y sobre todo destaca que es G2; la plaquetopenia es similar en el primero y segundo grupo, pero ninguno de los pacientes homocigotos *28 la presentan. La frecuencia de anemia es mayor en los homocigotos *28/28, pero a costa de G1; la cohorte de heterocigotos son los que menos anemia basal presentan, sin embargo son los únicos en los que hay grado mayor a G1. Tras el ciclo, en el análisis conjunto de las cuatro alteraciones, estas son más frecuentes en el primer grupo, diferencia que tiende a la significación estadística, 84 vs. 64 vs. 62,50% ($p = 0,086$), sin embargo de forma aislada cada parámetro no difiere

significativamente. En el grupo de heterocigotos el aumento en la leucopenia es mayor, pero en los homocigotos *28 continua siendo de mayor grado. En la neutropenia el aumento es mayor en los homocigotos *1/1. En la plaquetopenia no existen grandes cambios, y la anemia disminuye entre los homocigotos para el alelo*28, mientras que en los otros 2 grupos aumenta. La evolución de la frecuencia de las alteraciones y los grados se detalla en la tabla 55.

A continuación la evolución de los 3 grupos detallada:

-En el grupo con genotipo UGT1A1*1/1:

- Leucopenia: aumenta un 4%. Disminuye ID 16 y 52 (de G1 a normal). Aumenta ID 3 y 34 (de normal a G1); ID 35 (de normal a G2).
- Neutropenia: aumenta un 32%. Aumenta ID 11, 18, 29, 42 y 52 (de normal a G1); ID 34, 35 y 37 (de normal a G2).
- Plaquetopenia: aumenta un 4%. Aumenta ID 35 (de normal a G1).
- Anemia: aumenta un 4%. Disminuye ID 7, 11, 13 y 16 (de G1 a normal). Aumenta ID 3, 4, 11, 15, 18 y 29 (de normal a G1).

-En el grupo con genotipo UGT1A1*1/28:

- Leucopenia: aumenta un 16%. Disminuye ID 28 (de G1 a normal). Aumenta ID 47 (de G1 a G2); ID 8, 9, 12, 41 y 45 (de normal a G1).
- Neutropenia: aumenta un 8%. Disminuye ID 28 (de G1 a normal); ID 19 (de G2 a normal). Aumenta ID 8, 12 y 45 (de normal a G1); ID 47 (de normal a G2).
- Plaquetopenia: la frecuencia sin cambios, pero aumenta el grado: ID 19 aumenta de G1 a G2.
- Anemia: aumenta un 4%. Disminuye ID 4 y 47 (de G1 a normal). Aumenta ID 9, 12 y 57 (de normal a G1).

-En el grupo con genotipo UGT1A1*28/28:

- Leucopenia: aumenta un 12,50%. Aumenta ID 55 de normal a G1.
- Neutropenia: aumenta un 12,50%. Disminuye ID 54 (de G1 a normal). Aumenta ID 5 y 55 (de normal a G1).
- Trombopenia: continua sin tenerla ningún individuo.
- Anemia disminuye un 37,50%. Disminuye ID 14, 32 y 51 (de G1 a normal).

Previo al ciclo de tratamiento, la LDH esta elevada en más individuos del segundo grupo, lo cual puede ser debido a que en estos también son más frecuente las metástasis hepáticas, lo que puede ser reflejo de una mayor carga tumoral, 32 vs. 64 vs. 12,50% (p = 0,434). Pero la elevación de los marcadores tumorales específicos de digestivo destaca en el primer grupo, aunque la diferencia no es significativa (p = 0,292):

- CEA elevado: 68 vs. 36 vs. 37,50%.
- CA19.9 elevado: 60 vs. 36 vs. 37,50%.
- Ambos elevados: 48 vs. 36 vs. 37,50%.

	BASAL n (%)			TRAS EL CICLO n (%)		
	*1/1	*1/28	*28/28	*1/1	*1/28	*28/28
ALT G1	1 (4)	2 (8)	1 (12,50)	4 (16)	2 (8)	2 (25)
AST G1	4 (16)	3 (12)	2 (25)	4 (16)	2 (8)	1 (12,50)
AST G2	1 (4)	0	0	0	0	0
GGT G1	8 (32)	8 (32)	2 (25)	2 (8)	7 (28)	0
GGT G2	3 (12)	5 (20)	2 (25)	4 (25)	3 (12)	2 (25)
GGT G3	5 (20)	1 (4)	0	5 (29)	1 (4)	2 (25)
FA G1	5 (25)	10 (40)	3 (37,50)	8 (32)	8 (32)	3 (37,50)
FA G2	4 (16)	2 (8)	1 (12,50)	1 (4)	1 (4)	1 (12,50)

Tabla 56: Incidencia y grado (G) de alteración de las enzimas hepáticas. GPT/ALT: 5-47 U/L; GOT/AST 5-47 U/L; Gamma GT 5-50 U/L; FA 37-114 U/L.

En el análisis del perfil hepático inicial, la cohorte homocigota para el alelo *28 presenta con mayor frecuencia patrón de colestasis, 50%, frente al 28% y 44% en el primer y segundo grupo, respectivamente, aunque la diferencia no es significativa ($p = 0,380$) y también es más frecuente la citolisis. Pero hay que resaltar que en el primer grupo la frecuencia y el grado de alteraciones en la GGT es mayor, destacando un 20% de G3, frente a ningún individuo en el grupo homocigoto para el alelo *28. Tras el ciclo la frecuencia de alteraciones en la ALT aumenta tanto en el primer como en el tercer grupo y la de AST disminuye en todos. La disminución en la GGT es mayor en el tercer grupo, pero por el contrario en estos empeora el grado, lo mismo ocurre en el primer grupo. En el grupo de heterocigotos, destaca una disminución en la frecuencia de la alteración de la FA además del descenso en la GGT. En la tabla 56 se detalla la evolución de las enzimas hepáticas en los 3 grupos.

	Total	*1/1 (%)			*1/28 (%)				*28/28 (%)				p
		G1	G2	G3	Total	G1	G2	G3	Total	G1	G2	G3	
Diarrea	40	16	20	4	48	32	12	4	50	25	25	0	0,809
Nauseas	20	12	8	0	24	16	8	0	25	25	0	0	0,774
Vómitos	8	4	4	0	12	8	4	0	12.5	12.5	0	0	0,551
Mucositis	28	24	4	0	28	28	0	0	25	12.5	12.5	0	0,985
S.Colinérgico	4	4	0	0	12	12	0	0	12.5	12.5	0	0	0,682
Astenia	44	28	16	0	16	12	4	0	37.5	25	12.5	0	0,682
Anorexia	4	4	0	0	12	8	4	0	25	25	0	0	0,206
Alopecia	8	8	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0,633
Cutáneo	20				12				12.5				0,714
Epíxtasis	8				12				0				0,569

Tabla 57: Toxicidades presentadas según el genotipo.

En el resto de las toxicidades tampoco hay diferencias significativas, como se detalla en la tabla 57. En general se producen con mayor frecuencia en la tercera cohorte, pero quizá por la escasa muestra estas no llegan a ser significativas. La diarrea solo es ligeramente superior entre los homocigotos para el alelo *28, y además, el grado máximo es 2, mientras que en los otros 2 grupos hay un 4% de G3 en cada grupo. Con las náuseas ocurre lo mismo, que aunque también

son más frecuentes, todos presentan G1, mientras que en los otros 2 grupos hay un 8% de G2 en cada grupo. En el primer grupo destaca la alta frecuencia de astenia.

Al contrario de lo que hemos visto en el análisis previo al ciclo, la bilirrubina se normaliza en todos los individuos del tercer grupo tras el mismo, y se eleva en un heterocigoto (ID 19), que la tenía previamente normal. La incidencia de hipoalbuminemia desciende tanto en el primero como en el segundo grupo, y en el tercero continua sin tenerla ningún individuo.

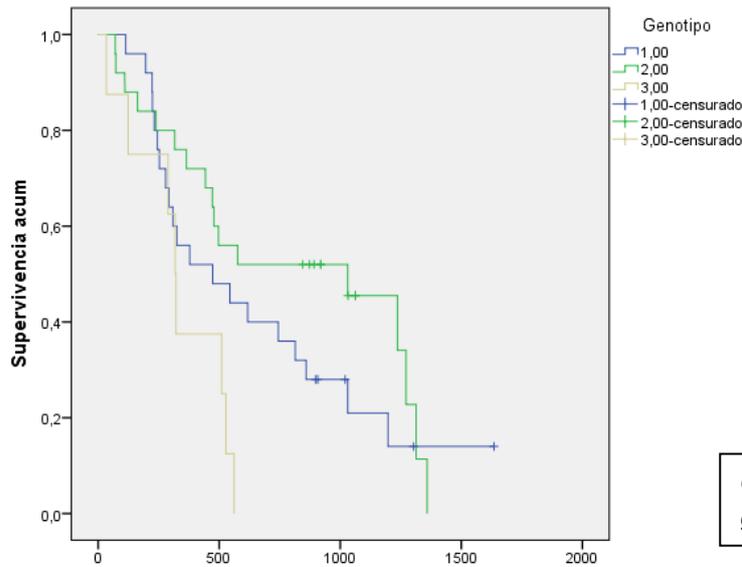


Gráfico 23: SV de los distintos genotipos.

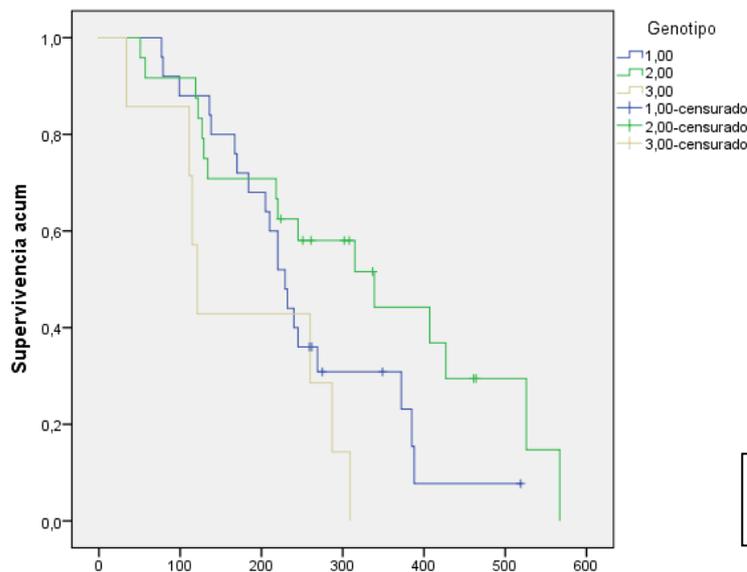


Gráfico 24: SLP según el genotipo.

La tasa de control de la enfermedad es mayor en el grupo homocigoto para el alelo *1, pero la diferencia no es significativa, 92%, 80% y 75%, respectivamente ($p = 0,366$); pero el índice de respuesta es ligeramente mayor en el segundo grupo, y sobre todo destaca que ninguno de los

individuos homocigotos *28 responden, frente al 20% del primer grupo y el 24% del segundo. También hay que resaltar que la incidencia de muertes es mayor en el tercer grupo, 0 vs. 4 vs. 12,50%. Tanto la supervivencia mediana como la supervivencia libre de progresión son estadísticamente inferiores en la cohorte homocigota para el alelo *28: SVM (gráfico 23): 22,32 meses (15,62- 29,02 meses) vs. 26,94 meses (20,25- 33,63 meses) vs. 11,19 meses (6,76- 15,62 meses) ($p = 0,028$), y la SLP (gráfico 24): 8,54 meses (6,88- 10,20 meses) vs. 10,92 meses (8,33- 13,51 meses) vs. 5,84 meses (3,25- 8,52 meses) ($p = 0,022$).

Existe una tendencia a la significación estadística en la media de la α glicoproteína, que es mayor en los pacientes homocigotos para el alelo *1. 93,52 g/dl, frente a 89,13 gr/dl y 88,06 g/dl en los pacientes con genotipo *1/28 y *28/28 respectivamente ($p = 0,062$).

En el análisis farmacocinético no existen diferencias en el análisis de los tres genotipos por separado como se muestra en la tabla 58. Tampoco cuando ajustamos por la dosis el área bajo la curva del irinotecán ($p = 0,565$), el área bajo la curva del SN-38 ($p = 0,492$) ni el índice biliar ($p = 0,423$). Pero sí que destaca que la concentración media del metabolito inactivo, ajustado por la dosis es significativamente superior en el tercer grupo.

	<u>*1/1</u>	<u>*1/28</u>	<u>*28/28</u>	<u>p=</u>
V1 (l)	12,13	12,02	12,12	0,712
V2 (l)	400,18	378,91	320,14	0,098
CL Irinotecán (l/h)	31,72	30,44	31,64	0,579
CL SN-38 (l/h)	1051,88	989,70	832,35	0,275
ABC Irinotecán (mg*h/l)	9,96	9,54	8,13	0,182
ABC SN-38 (mg*h/l)	0,36	0,32	0,39	0,691
IB (μ g)	5,37	4,49	5,02	0,680
ABC SN-38G/dosis (mg*h/l)	2,37	2,56	2,98	0,048

Tabla 58: análisis farmacocinético de los tres genotipos.

5.4.2 Población con y sin alelo *28

A continuación vamos a comparar la población que tiene algún alelo *28 frente a los que no, es decir respecto al análisis previo, el grupo primero frente al segundo más el tercero, ya que también ha sido tema principal de muchos estudios. En general no vemos grandes cambios. Nos centraremos sobre todo en la toxicidad relevante y análisis farmacocinético, así como en la eficacia. Veinticinco individuos presentan genotipo *1/1 frente a 33 pacientes con algún alelo *28. En ninguna de las características basales se observan diferencias, únicamente destacar una tendencia a la significación estadística en la frecuencia de la mutación del gen RAS, que es del 56% en los pacientes con alelo *28 y del 33,33% en la otra cohorte ($p = 0,089$).

En ambos grupos la afectación metastásica visceral es similar, el 88% de los pacientes homocigotos para el alelo *1 la presentan, frente al 84,84% de los del segundo grupo ($p = 0,730$). Si analizamos únicamente las metástasis hepáticas, también la frecuencia en ambos grupos es similar, 68% y 66,66% respectivamente ($p = 0,915$).

En el hemograma previo al ciclo de tratamiento, cuando analizamos conjuntamente las cuatro alteraciones posibles, en el grupo de homocigotos el 80% de los pacientes presentan una alteración o más, frente al 57,57% de los individuos del segundo grupo, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,072$). Aunque la frecuencia de leucopenia es similar en ambos grupos, en el segundo grupo el grado de afectación es mayor y lo mismo ocurre con la neutropenia. La plaquetopenia y la anemia son mayores en los pacientes homocigotos *1/1; pero en este grupo todos presentan G1, mientras que en el segundo grupo, el 6,06% presenta G2 ($p = 0,114$). Tras el ciclo, en el análisis conjunto de los cuatro parámetros, leucopenia y/o neutropenia y/o plaquetopenia y/o anemia, al igual que veíamos antes del ciclo, la frecuencia de estas alteraciones es mayor en el grupo homocigoto para el alelo *1, observándose una tendencia a la significación estadística, 84 vs. 63,63% ($p = 0,086$). Se produce un aumento importante en la frecuencia de la leucopenia en los pacientes con el alelo *28. Aunque la neutropenia también aumenta en estos, es mayor en el primer grupo y también de mayor grado. La plaquetopenia y la anemia siguen siendo mayores en los pacientes homocigotos para el alelo *1, pero como ocurre en el análisis previo al tratamiento, en los que tienen el alelo *28 hay anemia grado 2, que no ocurre en el otro grupo. En la tabla 59 se muestran las diferencias entre ambos grupos.

	BASAL n (%)		TRAS EL CICLO n (%)	
	*1/1	Alelo*28	*1/1	Alelo *28
Leucopenia G1	5 (20)	5 (15,15)	5 (20)	9 (27,27)
Leucopenia G2	0	2 (6,06)	1 (4)	3 (9,09)
Neutropenia G1	1 (4)	1 (3,03)	6 (24)	5 (15,15)
Neutropenia G2	0	2 (6,06)	3 (12)	1 (3,03)
Plaquetopenia G1	1 (4)	2 (6,06)	2 (8)	1 (3,03)
Plaquetopenia G2	1 (4)	0	1(4)	1 (3,03)
Anemia G1	17 (68)	15 (45,45)	18 (72)	13 (39,39)
Anemia G2	0	2 (6,06)	0	2 (6,06)

Tabla 59: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas en la población con y sin alelo *28: n (%). Leucocitos 4.5-11 $10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: 2-5 $10^3/\mu\text{L}$; plaquetas 135-450 $10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/dl y M 12-18 g/dl.

En el análisis de las toxicidades no hematológicas, tampoco se observan diferencias entre ambos grupo, *1/1 vs. *1/28 y *28/28, pero en general son más frecuentes en la cohorte con alelo *28. Únicamente destaca en el otro grupo la alta frecuencia de astenia como ya habíamos comentado en el análisis previo. A continuación se detalla la frecuencia y el grado en ambos grupos:

- Diarrea: 40 vs. 48,48% ($p = 0,520$). G1: 16 vs. 30,60%; G2: 20 vs. 15,15%; G3: 4 vs. 3,03%.
- Náuseas: 20 vs. 24,24% ($p = 0,443$). G1: 12 vs. 18,18%; G2: 8 vs. 6,06%.
- Vómitos: 8 vs. 12,12% ($p = 0,275$). G1: 4 vs. 9,09%; G2: 4 vs. 3,03%.
- Mucositis: 28 vs. 27,27% ($p = 0,951$). G1: 24 vs. 24,24%; G2: 4 vs. 3,03%.
- Síndrome colinérgico G1: 4 vs. 12,12% ($p = 0,449$).
- Astenia: 44 vs. 21,21% ($p = 0,407$). G1: 28 vs. 15,15%; G2: 16 vs. 6,06%.
- Anorexia: 4 vs. 15,15% ($p = 0,101$). G1: 4 vs. 12,12%; G2: 0 vs. 3,03%

- Alopecia G1: 8 vs. 3,03% (p = 0,397).

En el análisis farmacocinético no hay ninguna diferencia entre los que tienen el alelo *28 y los que no respectivamente:

- V1 medio: 12,04 vs. 12,13 l (p = 0,094).
- V2 medio: 364,66 vs. 400,18 l (p = 0,547).
- CL Irinotecán: 30,73 vs. 31,72 l/h (p = 0,799).
- CL SN-38: 951,56 vs. 1051,88 l/h (p = 0,909).
- ABC Irinotecán: 9,20 vs. 9,26 mg*h/l (p = 0,430), y al ajustarlo por la dosis, continua sin haber diferencias significativas (p = 0,200).
- ABC SN-38: 0,36 vs. 0,34 mg*h/l (p = 0,481) y ajustado por la dosis tampoco existen diferencias (p = 0,588).
- ABC SN-38G/dosis: 2,37 vs. 2,66 (p = 0,235).
- IB: 5,37 vs. 4,62 (p = 0,290), y tampoco hay diferencia al ajustar por la dosis (p = 0,690).

Hay que destacar que el valor medio de la α 1 glicoproteína ácida es estadísticamente superior en el primer grupo, 93,59 g/dl frente a 89,09 g/dl en el segundo grupo (p = 0,049), dato acorde con lo expuesto en el apartado previo.

5.4.3 Homocigotos *28/28

Del total, solo ocho pacientes presentan este genotipo: ID 14, 32, 39, 50, 51, 54, 55 y 56. Compararemos estos 8 pacientes con el resto de la población.

En las características basales hay que mencionar algunas diferencias:

1. El número de pacientes con PS mayor o igual a 2 es muy bajo por lo que no se pueden extraer conclusiones, pero en este análisis vemos que el 25% de estos 8 paciente lo presentan, frente al 4% del resto de la población (p = 0,030).
2. Hay más individuos con hiperbilirrubinemia basal, 25% en los homocigotos, frente al 6% en el resto de la población (p = 0,075).
3. El gen RAS está mutado con mayor frecuencia en el resto de la población, 48 vs. 12,50% (p = 0,060); que teniendo en cuenta el análisis previo, esto se debe a que en el grupo homocigoto *1/1 hay más individuos que lo tienen mutado.

	BASAL n (%)		TRAS EL CICLO n (%)	
	*1/1 y *1/28	*28/28	*1/1 y *1/28	*28/28
Leucopenia G1	10 (20)	0	13 (26)	1 (12,50)
Leucopenia G2	0	1 (12,50)	3 (6)	1 (12,50)
Neutropenia G1	2 (4)	0	9 (18)	2 (25)
Neutropenia G2	1 (2)	1 (12,50)	4 (8)	0
Plaquetopenia G1	3 (6)	0	3 (6)	0
Plaquetopenia G2	1 (2)	0	2(4)	0
Anemia G1	26 (52)	6 (75)	28 (56)	3 (37.5)
Anemia G2	2 (4)	0	2 (4)	0

Tabla 60: Incidencia y grado (G) de las alteraciones hematológicas: n (%). Leucocitos 4.5-11 $10^3/\mu\text{L}$; Neutrófilos: 2-510³/ μL ; plaquetas 135-450 $10^3/\mu\text{L}$; Hb: H: 14-18 g/d y M 12-18 g/dl.

En el análisis de la hematimetría basal no se ven diferencias entre ambos grupos al analizar conjuntamente la leucopenia y/o neutropenia y/o plaquetopenia y/o anemia, 68 vs. 62,50% ($p = 0,758$), ni en el análisis individual de cada parámetro. En general, las alteraciones son más frecuentes en los pacientes con genotipo *1/1 y *1/28, pero el grado es mayor en los otro ocho pacientes. La neutropenia es más frecuente y de mayor grado en el grupo de homocigotos, también la anemia es mayor en este grupo, pero todos G1; sin embargo la plaquetopenia es mayor en el primer grupo. Tras el ciclo, la incidencia de leucopenia es similar entre ambos grupos pero de mayor grado en los homocigotos para el alelo *28, pero el porcentaje que aumenta es similar en ambas cohortes. La neutropenia sigue predominando en el segundo grupo, pero todos G1. La plaquetopenia es similar al inicio y la anemia es menor en los homocigotos, todos G1. En la tabla 60 se muestra la evolución y el grado de estas alteraciones.

En las toxicidades no hematológicas tampoco se observan diferencias significativas, pero todo salvo la alopecia son más frecuentes en el grupo de homocigotos para el alelo *28:

- Diarrea ($p = 0,751$): 44 vs 50%. G1: 24 vs. 25%; G2: 16 vs. 25%; G3: 4 vs. 0%.
- Náuseas: 22 vs. 25% ($p = 0,746$). G1: 14 vs. 25%; G2: 8 vs. 0%.
- Vómitos: 10 vs. 12.5% ($p = 0,674$). G1: 6 vs. 12.5%; G2: 4 vs.0%.
- Síndrome colinérgico G1: 8 vs. 12,50% ($p = 0,501$).
- Astenia: 30 vs. 37,50% ($p = 0,978$). G1: 20 vs. 25%; G2: 10 vs. 12.5%.
- Anorexia: 8 vs. 25% ($p = 0,227$). G1: 6 vs. 25%.
- Alopecia G1: 6 vs. 0% ($p = 0,447$).

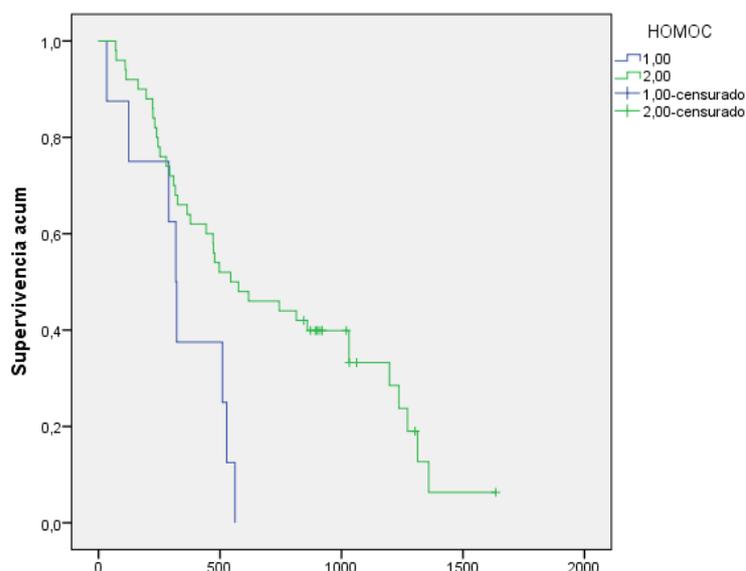


Gráfico 25: Curvas de SV según el genotipo: *1/1 y *1/28 frente a *28/28.

La tasa de control de la enfermedad es similar en ambos grupos, 86% en el primer grupo, frente al 75% en el grupo de homocigotos para el alelo *28 ($p = 0,425$), pero en este último grupo todos consiguen como máximo enfermedad estable mientras que entre los otros 50 pacientes, el 22% presenta respuesta parcial (RP). La incidencia de muerte también es mayor en los homocigotos,

12,50% frente al 2% en el otro grupo. Tanto la supervivencia mediana como la supervivencia libre de progresión son estadísticamente superiores en el grupo conjunto de pacientes con genotipo *1/1 y *1/28 como se detalla a continuación:

- SVM (gráfico 25): 24,55 meses (19,81- 29,30 meses) vs. 11,19 meses (6,76- 15,62 meses) ($p = 0,014$).
- SLP (gráfico 26): 9,76 meses (8,17- 11,35 meses) vs. 5,89 meses (3,25- 8,52 meses) ($p = 0,024$ meses).

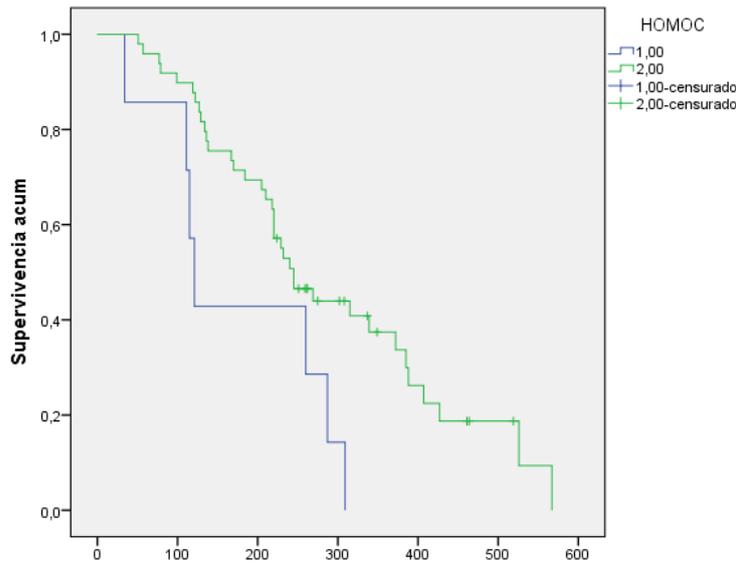


Gráfico 26: curvas de SLP según el genotipo: *1/1 y *1/28 frente a *28/28.

En el análisis farmacocinético no existen diferencias significativas entre ambos grupos como se detalla a continuación. Se exponen los datos del resto de la población frente a los homocigotos *28/28:

- V1 medio: 12,08 vs. 12,12 l ($p = 0,848$).
- V2 medio: 389,55 vs. 320,14 l ($p = 0,689$).
- CL Irinotecán: 31,08 vs. 31,64 l/h ($p = 0,797$).
- CL SN-38: 1020,79 vs. 832,35 l/h ($p = 0,196$).
- ABC Irinotecán: 9,75 vs. 8,13 mg*h/l ($p = 0,741$) y tras ajustarlo por la dosis tampoco difiere ($p = 0,518$).
- ABC SN-38: 0,34 vs. 0,39 mg*h/l ($p = 0,594$), y tras ajustarlo por la dosis tampoco hay diferencias ($p = 0,325$).
- IB: 4,93 vs. 5,02 μg ($p = 0,503$), y tras ajustarlo por la dosis continua sin haber diferencias significativas ($p = 0,070$).
- ABC SN-38G/dosis: 2,47 vs. 2,98 mg*h/l ($p = 0,176$).

5.5 FACTORES FARMACOCINÉTICOS

5.5.1 COMPARTIMENTO CENTRAL (V1)

La media de nuestra población es 12,11 l. El valor más bajo lo tiene ID 30 con 10,78 l y el mayor ID 17 con 13,16 l. El 50% presentan valores mayores a la media.

- Más pacientes en el grupo con V1 mayor a la media tienen 70 años o más, 20,68 vs. 48,27% ($p = 0,027$).
- En los pacientes con V1 menor a la media, hay varias características basales que pueden implicar peor estado general, como es el que más individuos tienen el área de superficie corporal disminuida, 55,17% frente al 31,03% ($p = 0,063$) e hipoalbuminemia, 10,34% y ningún paciente en el grupo con valor de V1 mayor a la media ($p = 0,075$), diferencias que tienden a la significación estadística.
- Entre los pacientes con V1 menor a la media de la población, hay más individuos que son analizados en la primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, 41,37% frente al 17,24% ($p = 0,043$) y también son más los analizados en el primer ciclo de tratamiento de cada línea correspondiente, 68,96 vs. 37,93% ($p = 0,018$).
- Más individuos del grupo con cifras mayores de V1 han recibido quimioterapia previa, 93,10% frente al 75,86% con menor valor ($p = 0,070$), sin embargo no existen diferencias en la frecuencia de la radioterapia previa ($p = 0,517$).
- No existen diferencias significativas en la toxicidad presentada entre ambos grupos.
- En el análisis farmacocinético, destaca que entre los pacientes con menor V1, también hay más que presentan el aclaramiento de irinotecán menor a la media, 89,65 vs. 24.13% ($p = 0.0001$) y por consiguiente también más con mayor área bajo la curva de irinotecán, 72,49% de los pacientes con menor V1 tienen mayor ABC irinotecán frente al 34,48% de los que tienen mayor V1 ($p = 0,004$), diferencia que se mantiene tras ajustarlo por la dosis.
- En la supervivencia no hay diferencias, es de 22,94 meses en los pacientes con valor menor a la media y de 22,09 meses en los de valor mayor ($p = 0,800$). La supervivencia libre de progresión es de 9,06 y 9,35 meses respectivamente ($p = 0,980$). Sin embargo, el grupo con valores mayores presenta mayor tasa de control de enfermedad, 93,10% frente al 75,86% de los pacientes con menor valor, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,070$).

5.5.2 COMPARTIMENTO PERIFÉRICO (V2)

La media de nuestra población es 376,73 l: ID 22 es el que menor valor tiene, 85,97 l e ID 17 el mayor, 547,96 l. El 55,17% de los pacientes presentan valores mayores a la media.

- No existen diferencias destacables en las características basales entre los pacientes con valores mayores y menores a la media.
- En la toxicidad, únicamente destaca la anorexia, que es significativamente más frecuente en los pacientes con menor V2, 23,07 vs. 3,12% ($p = 0,020$).
- En el estudio farmacocinético, como es esperable, se observa que los pacientes con mayor V2 presentan mayor aclaramiento de irinotecán y a su vez menor área bajo la curva del mismo.
- No hay ninguna diferencia en la eficacia.

5.5.3 ACLARAMIENTO DEL IRINOTECÁN

En nuestra población, el valor medio del aclaramiento de irinotecán es de 31,16 l/h. ID30 presenta el menor valor, con 20,186 l/h e ID 42 está en el extremo opuesto, con 40,736 l/h. El 56,89% de todos los pacientes presentan valores menores a la media de la población. En el análisis de los pacientes que presentan valores menores a la media frente a los que los tienen mayores, destaca:

- El 60% de los pacientes con 70 años o más, presenta valores mayores a la media de la población, frente al 34,21% de los menores de esta edad, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,059$).
 - De los 25 pacientes el aclaramiento de irinotecán mayor a 31,16 l/h, el 60% son analizados en segundo ciclo de tratamiento o posteriores, frente al 40% que son analizados en el primer ciclo de la línea correspondiente ($p = 0,074$).
 - Entre los pacientes que no presentan ninguna alteración hematológica basal, el 63.15% tienen el aclaramiento de irinotecán mayor a la media, frente al 33,33% de los que tienen alguna alteración ($p = 0,031$). Esta diferencia en gran parte es debida a que de entre los pacientes que tienen anemia, el 31,42% presentan el aclaramiento de irinotecán mayor a la media, mientras que en los que tienen cifras normales de hemoglobina, el 60,86% lo tienen ($p = 0,027$).
 - En el resto de parámetros farmacocinéticos también se observan diferencias notables, y su vez esperables: más pacientes con menor CL irinotecán presentan el área bajo la curva de irinotecán mayor a la media, 69,69% frente al 32%. Al calcular el Ratio ABC SN-38/ (ABC irinotecán+ ABC SN-38), el 48% de los pacientes con mayor aclaramiento de irinotecán presentan también este ratio mayor a la media, frente al 24,24% del otro grupo ($p = 0,059$).
 - No existen diferencias en la supervivencia mediana ($p = 0,846$) ni en la supervivencia libre de progresión ($p = 0,559$) entre los pacientes con CL irinotecán mayor y menor de la media. Pero los pacientes con el aclaramiento mayor a la media de la población presentan una tasa de control de enfermedad estadísticamente superior a los pacientes con valor menor, 75,75 vs. 96% ($p = 0,035$).
- ⇒ Por lo tanto tienen más probabilidad de presentar aclaramiento de irinotecán mayor a la media los pacientes ancianos, los que son analizados en ciclos más avanzados dentro de su línea correspondiente y los que no tienen alteraciones hematológicas basales.

5.5.4 ACLARAMIENTO DEL SN-38

La media del aclaramiento de SN-38 en nuestra población es de 994,8 l/h. ID 22 tiene el valor más bajo, 152,6 l/h e ID 52 el mayor, 1546,10 l/h. El 43,10% tiene valores menores a la media de la población.

- En las características basales no se observan diferencias significativas, únicamente hay que destacar que solo el 20% de los pacientes con hiperbilirrubinemia presentan el aclaramiento de SN-38 mayor a la media de la población, mientras que entre los pacientes con cifras de bilirrubina normal el 60.37% ($p = 0,081$).

- Entre las toxicidades presentadas, destaca que el 24% con CL SN-38 menor a la media, presenta algún grado de anorexia, mientras que en el grupo con valores mayores a la media, solo el 3,03% ($p = 0,015$). También se observa una diferencia importante en los vómitos, presentándolos el 16% de los pacientes con valores menores y el 3,03% de los del otro grupo ($p = 0,081$). Sin embargo son más los pacientes que presentan síndrome colinérgico en el subgrupo con mayor aclaramiento de SN-38, 0 vs. 12,12% ($p = 0,071$).
- En el estudio farmacocinético, al igual que ocurría con el aclaramiento del irinotecán, hay más pacientes en el grupo con CL SN-38 menor a la media que presentan el área bajo la curva de SN-38 mayor a la media, 76 vs. 6,06% ($p = 0,0001$), diferencia que se mantiene tras ajustarlo por la dosis. Derivado de esto, también son más los pacientes con menor CL SN-38 que tienen mayor índice biliar, 56 vs. 21,21% ($p = 0,006$).
- No afecta ni a la supervivencia ($p = 0,506$), ni a la supervivencia libre de progresión ($p = 0,171$), ni al control de enfermedad ($p = 0,520$).

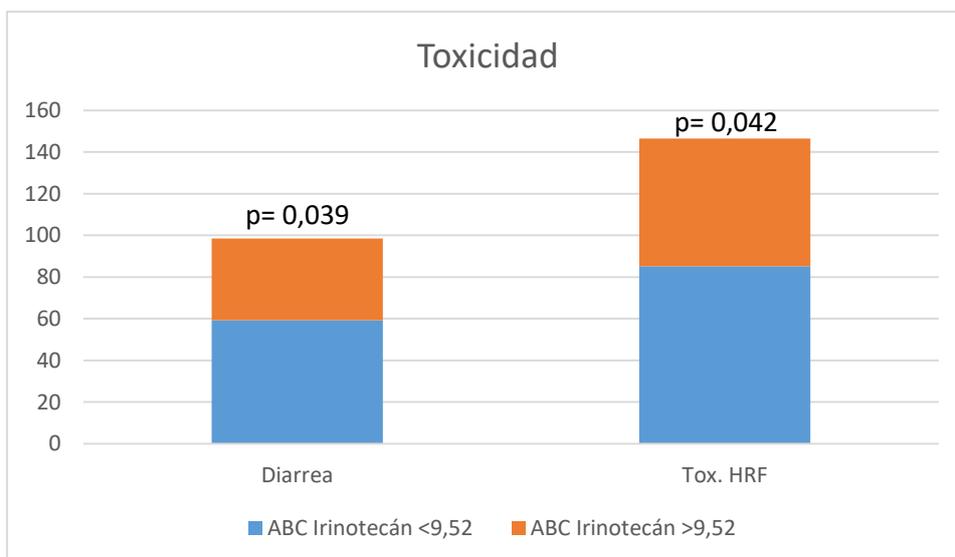
5.5.5 ÁREA BAJO LA CURVA DEL IRINOTECÁN

La media del área bajo la curva (ABC) del irinotecán de la población es de 9,52 mg*h/l, presentado ID 50 el menor valor (4,77 mg*h/l) e ID 42 el mayor valor (16,025 mg*h/l). El 46,55% del total tienen el área bajo la curva del irinotecán menor a la media, y el 53,44% mayor.

- De los pacientes menores de 70 años, el 65,78% tienen el ABC del irinotecán mayor a la media, frente al 30% de los ancianos ($p = 0,009$), esta diferencia se mantiene tras ajustarlo por la dosis ($p = 0,043$).
- El consumo de alcohol es más frecuente entre los que tiene el área bajo la curva del irinotecán mayor a la media, 25,97 vs. 58,06% ($p = 0,014$), pero tras ajustarlo por la dosis, ya no existen diferencias significativas ($p = 0,621$).
- El momento del análisis también influye significativamente en el ABC del irinotecán, ya que entre los analizados en primera línea, el 82,35% tienen valores mayores a la media, mientras que de los que son analizados en líneas posteriores solo el 41,46% presentan valores mayores ($p = 0,004$); tras ajustarlo por la dosis ya no existe esta diferencia significativa ($p = 0,107$). También entre los analizados en el primer ciclo son más los que tienen el ABC de irinotecán mayor a la media, 4,19 vs. 29,62% ($p = 0,001$), diferencia que se mantiene tras ajustarlo por la dosis ($p = 0,034$).
- Más pacientes en el grupo con valores mayores presentan mutación en el gen RAS, 29,62 vs. 54,83% ($p = 0,053$), pero tras ajustarlo por la dosis se pierde esta diferencia significativa ($p = 0,120$).
- De entre los pacientes con menor ABC del irinotecán, son más los que han recibido quimioterapia previamente, 96,29% frente al 74,19% ($p = 0,020$), pero al ajustarlo por la dosis disminuye la diferencia ($p = 0,054$).
- En cuanto a las toxicidades, destacan la diarrea y la toxicidad hematológica como se muestra en la gráfica 27. La diarrea es más frecuente en el grupo de pacientes con ABC del irinotecán menor a la media, 59,25 vs. 39,25 ($p = 0,039$), diferencia que se mantiene tras ajustarlo por la dosis, 60 vs. 28,57% ($p = 0,016$). Valorando conjuntamente la leucopenia y/o neutropenia y/o plaquetopenia y/o anemia, hay una o más alteraciones en más pacientes con mayor área bajo la curva de irinotecán, 85,18 vs. 61,29% ($p =$

0,042); pero tras ajustarlo por la dosis, esta diferencia se pierde, 73,33 vs. 71,42% ($p = 0,871$).

- En el estudio del genotipo, en el grupo con valores mayores a la media hay más pacientes homocigotos para el alelo *28/28, 77,77 vs. 93,54%, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,082$), pero inexistente tras ajustarlo por la dosis ($p = 0,511$).
- En el estudio farmacocinético, los datos concuerdan con lo observado con el aclaramiento de irinotecán: los pacientes con mayor área bajo la curva de irinotecán presentan menor aclaramiento de irinotecán y viceversa. En el grupo con valores mayores hay más pacientes que también presentan el valor del índice biliar mayor a la media, 11,11 vs. 58,06% ($p = 0,0001$), pero esta diferencia se pierde tras ajustar por la dosis ($p = 0,792$).
- No existen diferencias en la supervivencia mediana entre los pacientes con ABC del irinotecán mayor y menor la media ($p = 0,276$), y tampoco cuando lo ajustamos por la dosis ($p = 0,869$). Lo mismo ocurre con la supervivencia libre de progresión y la tasa de control de enfermedad.



Gráfica 27: Toxicidades según el valor del área bajo la curva (ABC).

- ⇒ Por lo tanto tienen más probabilidades de tener mayor área bajo la curva de irinotecán los menores de 70 años, los analizados en el primer ciclo de cada línea correspondiente y los que no han recibido quimioterapia previa.

5.5.6 ÁREA BAJO LA CURVA DEL SN-38

El valor medio del área bajo la curva (ABC) de SN-38 es de 0,35 mg*h/l. El que menor valor tiene es ID 50, 0,10 mg*h/l y el que mayor ID 22, 1,66 mg*h/l. El 63,79% de la población tiene valor menor a la media, y el 36,20% mayor.

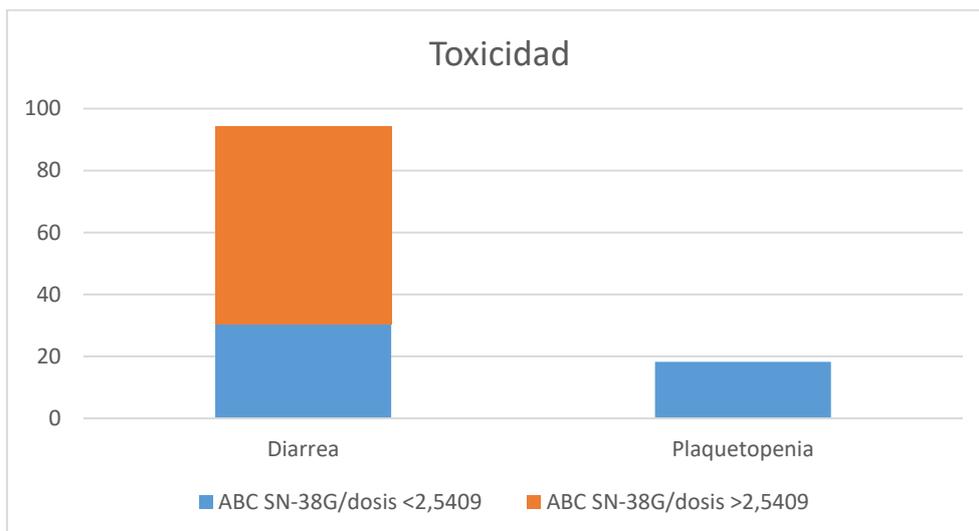
- Los dos pacientes con creatinina elevada basalmente, tienen el ABC de SN-38 mayor a la media, lo que hace que tras ajustarlo por la dosis esta diferencia sea significativa ($p = 0,025$).

- Entre las características basales, también destaca la incidencia de metástasis hepáticas, que tras ajustar por la dosis es significativamente mayor en el grupo con valores del área bajo la curva menor a la media, 75,60 vs. 47,05% ($p = 0,035$).
 - En las toxicidades destaca una mayor incidencia de leucopenia en los pacientes con mayor área bajo la curva de SN-38, 24,32 vs. 47,61 ($p = 0,069$), y tras ajustarlo por la dosis, 24,39 vs. 52,94% ($p = 0,035$). La diferencia en la neutropenia también es significativa tras ajustarlo por la dosis, 14,63 vs. 41,17% ($p = 0,027$), en los que presentan valores menores y mayores a la media respectivamente. No se observan diferencias en la diarrea.
 - En el estudio farmacocinético, como es esperable, los pacientes con valores mayores a la media también tienen el valor del índice biliar mayor a la media ($p = 0,0001$).
 - No existen diferencias entre los pacientes con ABC del SN-38 mayor a la media y los que lo presentan menor, en la SVM ni en la SLP. Pero en los pacientes con valores mayores a la media se observa una mayor tasa de respuestas, 78,37 vs. 95,23%, diferencia que tiende a la significación estadística ($p = 0,088$).
- ⇒ Por lo tanto, los pacientes con metástasis hepáticas tienen más probabilidades de tener menor área bajo la curva de SN-38.

5.5.7 ÁREA BAJO LA CURVA SN-38G/DOSIS

La media de la población es de 2,5409 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{l}$. ID 42 es el que menor valor tiene, 1,0754 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{l}$ e ID 50 el que mayor, 4,68 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{l}$. El 56,89% tienen valores menores a la media.

- Los pacientes que presentan valores mayores, en general son analizados en un momento más avanzado de su enfermedad; solo el 8% son analizados en primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada, 92% analizados en otras líneas ($p = 0,002$) y el 28% son analizados en el primer ciclo de la línea correspondiente, frente al 72,72% de los del otro grupo ($p = 0,001$).
- Entre los que presentan valores mayores a la media, se ve una tendencia a la significación estadística en la edad, habiendo en este grupo un 48% de ancianos, mientras que en los que tienen valores menores, solo el 24,24% tienen 70 años o más, ($p = 0,059$).
- El consumo de alcohol es mayor entre los pacientes del grupo con valores menores, 57,57 vs. 24% ($p = 0,011$).
- Inicialmente, más pacientes con valores mayores presentan alguna alteración en la hematimetría, leucopenia y/o neutropenia y/o trombopenia y/o anemia, 54,54 vs. 84% ($p = 0,018$).
- Las diferencias en la toxicidad se muestran en la gráfica 28. La diarrea predomina en el grupo con valores mayores, 30,30 vs. 64%, ($p = 0,011$), pero la toxicidad hematológica, particularmente la plaquetopenia en el otro grupo, 18,18 vs. 0% ($p = 0,024$).
- Como es esperable, en el análisis farmacocinético, destaca que aquellos pacientes con valores mayores del área bajo la curva del SN-38G presentan valores menores del índice biliar (IB) ($p = 0,005$).
- El presentar valores mayores o menores a la media, no influye en la supervivencia, supervivencia libre de progresión ni en la tasa de respuestas.



Gráfica 28: Toxicidad según el valor del área bajo la curva de SN-38G ajustado por la dosis.

5.6 INDIVIDUOS DESTACADOS

5.6.1 CON NADA O ESCASA TOXICIDAD

-ID 2: varón de 57 años, PS 0, sin hábitos tóxicos.

Diagnosticado de cáncer de recto K/N RAS no mutado, únicamente presenta metástasis pulmonares. Había sido previamente intervenido del tumor primario, y había recibido radioterapia previa.

Es analizado en el primer ciclo de la primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica. Recibe FOLFIRI en combinación con bevacizumab, y recibe el irinotecán a dosis de 180 mg/m². No precisa el uso de antieméticos.

Tiene genotipo UGT1A1*1/1.

Alteraciones basales:

- Hemograma normal.
- Perfil hepático: GGT G1.
- CEA y CA 19.9 elevados.

Tras el ciclo:

- Hemograma normal.
- Perfil hepático: persiste GGT G1.
- CEA disminuye un 39,49% y normaliza el CA 19.9.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable (EE).
- SVM: 34,36 meses y SLP 12,93 meses, ambos resultados mayores a la media de la población.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 menor a la media de la población.
- V2 mayor a la media de la población.
- CL irinotecán menor a la media de la población.
- CL SN-38 mayor a la media de la población.
- ABC irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC SN-38 menor a la media de la población.
- IB mayor a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

-ID 4: varón de 64 años con PS 1, y consume alcohol. Presenta algún tipo de comorbilidad, para lo que usa alguna medicación.

Esta diagnosticado de adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas únicamente, gen RAS nativo. Había sido intervenido del tumor primario, pero no había recibido tratamiento adyuvante previo.

Es analizado en el primer ciclo de la primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, y recibe el FOLFIRI en combinación con bevacizumab. Recibe el irinotecán a dosis de 180 mg/m². No precisa uso de antieméticos

Genotipo UGT1A1 *1/28

Características basales:

- Área de superficie corporal ligeramente disminuido.
- Hemograma normal.
- Perfil hepático: GGT G1.
- Marcadores tumorales elevados.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: síndrome colinérgico G1.
- Hemograma normal.
- Perfil hepático: normaliza GGT.
- Disminuyen ambos MT.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable (EE).
- SVM: 42,40 meses. SLP: 14,23 meses, ambos resultados mayores a la media de la población.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 menor a la media.
- V2 mayor a la media.
- CL irinotecán menor a la media de la población.
- CL SN-38 mayor a la media de la población.
- ABC irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC SN-38 menor a la media de la población.
- IB similar a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

-ID 9: varón de 66 años con PS 0, sin hábitos tóxicos.

Diagnosticado de adenocarcinoma de recto, con gen RAS nativo. Presenta metástasis hepáticas, pulmonares, ganglionares e implantes peritoneales. Había sido intervenido previamente del tumor primario y había recibido radioterapia previa.

Es analizado en primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, en el primer ciclo. Recibe FOLFIRI en combinación con bevacizumab, sin precisar disminución de dosis. No recibe antieméticos.

Genotipo UGT1A1 *1/28.

Características basales:

- Hemograma normal.
- Perfil hepático normal.
- LDH elevada.
- CEA elevado, y CA 19.9 normal.

Tras el ciclo:

- Hematimetría: leucopenia G1 y anemia G1.
- Normaliza LDH.
- CEA aumenta un 4,01% tras el ciclo.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable (EE).
- SVM: 41,2 meses, mayor a la media, y SLP de 7,33 meses, menor a la media.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 mayor a la media.
- V2 ligeramente mayor a la media.
- CL irinotecán mayor a la media de la población.
- CL SN-38 ligeramente mayor a la media de la población.
- ABC irinotecán menor a la media de la población.
- ABC SN-38 similar a la media de la población.
- IB menor a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

-ID 10: varón de 56 años con PS 1. Consumidor de alcohol, sin otros hábitos tóxicos. Presenta adenocarcinoma de colon EIV, con metástasis hepáticas y pulmonares, y el gen RAS mutado. No había sido intervenido del tumor primario. Había recibido quimioterapia previamente

Es analizado en el primer ciclo de la primera línea. Recibe un anticuerpo conjuntamente (bevacizumab). No precisa disminución de dosis ni el uso de antieméticos.

Tiene genotipo UGT1A1 *1/28.

Características basales:

- Hiperbilirrubinemia G1.
- Hemograma normal.
- Perfil hepático: GGT G2.
- CEA ligeramente elevado, y CA 19.9 normal.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: astenia G1.
- Hemograma normal.
- El perfil hepático mejora: GGT G1.
- Aumenta CEA un 42,34%.
- Valoración radiológica: respuesta parcial (RP).
- SVM: 43,76 meses; SLP: 17,53 meses, ambos resultados mayores a la media de la población.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 mayor a la media.
- V2 menor a la media.
- CL irinotecán mayor a la media de la población.
- CL SN-38 menor a la media de la población.
- ABC irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC SN-38 mayor a la media de la población.
- IB mayor a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

-ID 20: varón de 59 años, con PS 0. Consumidor habitual de alcohol. Presenta algún tipo de comorbilidad para la cual precisa medicación. Está diagnosticado de adenocarcinoma de colon EIV, con metástasis hepáticas, pulmonares y ganglionares. El gen RAS lo tiene mutado. Había sido sometido a resección del tumor primario y posteriormente había recibido quimioterapia adyuvante.

Es analizado en el primer ciclo de una tercera línea de tratamiento para enfermedad metastásica. Recibe FOLFIRI en combinación con bevacizumab. No precisa disminución de dosis, pero sí el uso de antieméticos.

Genotipo UGT1A1 *1/1.

Características basales:

- Hemograma normal.
- Perfil hepático: GGT G1.
- LDH elevada.
- CA 19.9 ligeramente elevado y CEA normal

Tras el ciclo:

- Hematimetría: anemia G1.
- Perfil hepático normal.
- Normaliza LDH.
- Normaliza CA 19.9.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable (EE).
- SVM: 10,3 meses y SLP: 7 meses, ambos resultados menores a la media de la población.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 menor a la media.
- V2 mayor a la media.
- CL irinotecán menor a la media de la población.

- CL SN-38 mayor a la media de la población.
- ABC irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC SN-38 menor a la media de la población.
- IB mayor a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

-ID 27: varón 55 años. PS 0. Fumador, sin otros hábitos tóxicos. Presenta algún tipo de comorbilidad, para la cual usa medicación.

Diagnosticado de adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas y pulmonares, con el gen RAS mutado. Había sido intervenido previamente del tumor primario. No había recibido tratamiento adyuvante. Había sido sometido a resección hepática previa.

Es analizado en el quinto ciclo de una tercera línea de tratamiento. No recibe anticuerpo. Recibe el irinotecán a dosis de 180 mg/m². Precisa usar antiemesis.

Genotipo UGT1A1 *1/28.

Características basales:

- Área de superficie corporal disminuida.
- Hematimetría: anemia G1.
- Perfil hepático: GGT G1 y FA G1.
- CEA elevado y CA 19.9 normal.

Tras el ciclo:

- Persiste anemia G1.
- Perfil hepático: persiste GGT G1 y FA G1.
- Ligero aumento del CEA y persiste CA 19.9 normal.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable (EE).
- SVM: 34,36 meses, mayor a la media. SLP: 7,26 meses, menor a la media.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 ligeramente mayor a la media.
- V2 mayor a la media.
- CL irinotecán menor a la media de la población.
- CL SN-38 mayor a la media de la población.
- ABC irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC SN-38 menor a la media de la población.
- IB menor a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

-ID 40: mujer de 57 años, con PS 0. Sin hábitos tóxicos. Esta diagnosticada de adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas y pulmonares, el gen RAS lo tiene nativo. El tumor primario se le había resecado previamente. No recibió adyuvancia

Es analizada en el cuarto ciclo de la segunda línea de tratamiento. No recibe anticuerpo junto con el régimen de quimioterapia y precisa antieméticos. Recibe el irinotecán a dosis plenas.

Genotipo UGT1A1 *1/28.

Características basales:

- Hemograma normal.
- Perfil hepático: GGT G1 y FA G1.
- LDH elevada.
- CEA elevado y CA 19.9 normal.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: nauseas G1.
- Hemograma normal.
- Mejora el perfil hepático: FA G1.
- Eleva ligeramente CEA y CA 19.9 normal.
- Disminuye ligeramente la LDH, pero continúa elevada.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable (EE).
- SVM: 29,73 meses y SLP: 15,36 meses, ambos resultados mayores a la media de la población.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 mayor a la media.
- V2 ligeramente mayor a la media.
- CL irinotecán mayor a la media de la población.
- CL SN-38 mayor a la media de la población.
- ABC irinotecán menor a la media de la población.
- ABC SN-38 menor a la media de la población.
- IB menor a la media de la población.
- ABC SN-38G mayor a la media de la población.

-ID 46: varón 66 años, PS 1. No hábitos tóxicos. Presenta algún tipo de comorbilidad, pero no precisa medicación para ella.

Diagnosticado de adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas, pulmonares y suprarrenales, con el gen RAS no mutado. Se le había resecado el tumor primario. No ha recibido tratamiento adyuvante previamente.

Analizado en el primer ciclo de la segunda línea. Recibe el FOLFIRI en combinación con panitumumab, con el irinotecán a dosis de 180 mg/m². Precisa el uso de antieméticos.

Tienen genotipo UGT1A1 *1/28.

Características basales:

- Área de superficie corporal disminuida.
- Hemograma normal.
- Perfil hepático normal.
- CEA elevado y CA 19.9 normal.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: nauseas G1, rash cutáneo G1.
- Aumenta LDH ligeramente.
- Normaliza CEA.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable (EE).

- SVM: 28,16 meses. SLP: 15,46 meses, ambos resultados mayores a la media de la población.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 mayor a la media.
- V2 ligeramente menor a la media.
- CL irinotecán mayor a la media de la población.
- CL SN-38 menor a la media de la población.
- ABC irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC SN-38 mayor a la media de la población.
- IB mayor a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

5.6.2 VALORES EXTREMOS EN EFICACIA

-ID 3: el que mayor SV tiene, 54,5 meses.

Es un varón de 65 años con PS1. Consume alcohol y no presenta comorbilidad asociada.

Está diagnosticado de adenocarcinoma de recto con metástasis hepáticas, con el gen RAS mutado. No se le había resecado el tumor primario. En el momento del estudio, es analizado en el primer ciclo de una primera línea. No recibe anticuerpo ni precisa antieméticos. Recibe el irinotecán a dosis de 180 mg/m².

Tienen genotipo UGT1A1 *1/28.

Características basales:

- Superficie corporal disminuida.
- Hemograma normal.
- Perfil hepático normal.
- Ambos MT elevados y LDH normal.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: náuseas G1.
- Empeoramiento de la hematimetría: leucopenia G1 y anemia G1.
- Ambos MT disminuyen ligeramente.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable.
- SLP: 9,16 meses, menor a la media.
-

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 menor a la media.
- V2 menor a la media.
- CL irinotecán menor a la media de la población.
- CL SN-38 menor a la media de la población.
- ABC irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC SN-38 mayor a la media de la población.
- IB mayor a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

- ⇒ Según lo publicado, en este individuo la mayor área bajo la curva del SN-38 puede explicar que consiga enfermedad estable y también la mayor supervivencia, aunque la SLP es similar a la media de la población. Por otro lado el mayor ABC SN-38 no provoca en este caso un aumento en las toxicidades no hematológicas, aunque esto puede ser porque el valor no es muy extremo respecto a la media, 0,39 mg*h/l, y la media es de 0.35 mg*h/l. Pero el presentar mayor área bajo la curva de irinotecán justifica la toxicidad hematológica.

-ID 14: el que menor SVm (34 días) y menor SLP (34 días).

Es un varón de 70 años, con PS 1. Fumador, sin comorbilidad asociada

Diagnosticado de adenocarcinoma de recto con metástasis pulmonares y ganglionares. No se le había resecado el tumor primario, con el gen RAS nativo. Había recibido quimioterapia y radioterapia previas.

Es analizado en el 11º ciclo de la segunda línea. Recibe el irinotecán con la dosis disminuida un 25%. No recibe anticuerpo. Precisa antieméticos.

Tiene genotipo UGT1A1 *28/28.

Características basales:

- Hematimetría: anemia G1.
- Perfil hepático: GGT G1.
- CEA ligeramente elevado y CA 19.9 normal.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: diarrea G2, astenia G3.
- Persiste anemia G1.
- Mantiene CEA ligeramente elevado.
- Fallece.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 menor a la media.
- V2 mayor a la media.
- CL irinotecán menor a la media de la población.
- CL SN-38 mayor a la media de la población.
- ABC irinotecán menor a la media de la población.
- ABC SN-38 menor a la media de la población.
- IB menor a la media de la población.
- ABC SN-38G mayor a la media de la población.

- ⇒ El ser homocigotos *28/28, puede explicar la mayor toxicidad, así como menor eficacia. La falta de eficacia también es acorde a la menor área bajo la curva tanto de irinotecán como de su metabolito activo el SN-38.

-ID 6: el que mayor SLP tiene, 18.9 meses.

Varón de 64 años, con PS1. Sin hábitos tóxicos. Presenta algún tipo de comorbilidad, para la cual toma medicación.

Esta diagnosticado de adenocarcinoma de colon con metástasis ganglionares únicamente, con gen RAS no mutado. Se le había reseado el tumor primario, y no había recibido adyuvancia previa. Es analizado en el primer ciclo de la primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica. Recibe el FOLFIRI concomitante con bevacizumab.

Genotipo UGT1A1 *1/28.

Características basales:

- Hemograma normal.
- Perfil hepático normal.
- MT y LDH normales.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: mucositis G1.
- Hemograma normal.
- Perfil hepático normal.
- Eleva CA 19.9, pero CEA persiste normal.
- Valoración de respuesta: respuesta parcial (RP).

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 menor a la media.
- V2 mayor a la media.
- CL irinotecán menor a la media de la población.
- CL SN-38 mayor a la media de la población.
- ABC irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC SN-38 menor a la media de la población.
- IB mayor a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

⇒ El ser analizado en primera línea, no presentar afectación metastásica visceral y tener el perfil hematológico y hepático basales normales puede favorecer el aumento en la SLP, así como el presentar respuesta parcial.

5.6.3 VALORES FARMACOCINÉTICOS EXTREMOS

-ID 30: el que menor valor de V1 tiene (10,78 l) de toda la muestra. También es el que menor aclaramiento de irinotecán (20,186 l/h).

Se trata de una mujer de 62 años con PS 1, sin hábitos tóxicos. No presenta comorbilidad, pero sí que usa alguna medicación concomitante. Esta diagnosticada de adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas, pulmonares y ganglionares, con el gen RAS nativo. Había sido sometida a resección del tumor primario y no había recibido tratamiento adyuvante.

Es analizada en el segundo ciclo de la segunda línea. Recibe el régimen de FOLFIRI en combinación con bevacizumab y no precisa disminución de dosis. Usa antieméticos.

Tiene genotipo UGT1A1 *1/28.

Características basales:

- Área de superficie corporal disminuida.
- Hipoalbuminemia G1.

- Bilirrubina elevada G2 (el que más).
- Hematimetría: leucopenia G1 y anemia G2.
- Perfil hepático: ALT G1, GGT G2 y FA G2.
- LDH elevada. CEA y CA 19.9 elevados

Tras el ciclo:

- Normaliza albumina.
- Disminuye bilirrubina justo a 1,2 (LSN).
- Hematimetría sin cambios: leucopenia G1 y anemia G2.
- Mejoría del perfil hepático: GGT G2 y FA G1.
- Otras toxicidades: anorexia G1.
- Continúa con LDH elevada, que disminuye un 7,22%. MT sin grandes modificaciones tras el ciclo: CEA disminuye un 1,78% y CA 19.9 aumenta un 23,63%.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable (EE).

Resto de parámetros farmacocinéticos:

- V2 similar a la media.
- CL SN-38 menor a la media de la población.
- ABC irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC SN-38 menor a la media de la población.
- IB menor a la media de la población.
- ABC SN-38G mayor a la media de la población.

⇒ Un menor V1, se acompaña de menor aclaramiento de irinotecán, lo que conlleva un mayor ABC de irinotecán que la media de la población, lo que no va acompañado de mayor toxicidad hematológica. El área bajo la curva de SN-38 es menor a la media, lo que justifica en parte la escasa toxicidad existente y a su vez que el ABC SN-38G sea mayor.

- ID 17: el individuo con mayor V1 (13,16 l) y mayor V2 (547,96 l).

Varón de 56 años con PS 1, sin hábitos tóxicos. No presenta comorbilidad asociada, pero sí que toma alguna medicación.

Está diagnosticado de adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas y pulmonares. Previamente se le había resecado el tumor primario, y había recibido adyuvancia. Había sido sometido a radiofrecuencia en alguna de las metástasis hepáticas.

Es analizado en el primer ciclo de la primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica. Recibe el régimen de quimioterapia en combinación con bevacizumab. Con irinotecán a dosis de 180 mg/m² y precisa usar antieméticos.

Genotipo UGT1A1 *1/28.

Características basales:

- Hay que destacar que presenta un área de superficie corporal de 2 m².
- Hemograma normal.
- Perfil hepático normal.
- LDH y marcadores tumorales (MT) normales.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: náuseas G1, síndrome colinérgico G1 y mucositis G1.
- Valoración de respuesta: respuesta parcial (RP).

Oros parámetros farmacocinéticos:

- CL irinotecán similar a la media de la población.
- CL SN-38 mayor a la media de la población.
- ABC irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC SN-38 menor a la media de la población.
- IB menor a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

-ID 22: el que menor V2 tiene (85,97 l), también el que menor CL SN-38 (152,6 l/h), el que mayor ABC SN-38 (1.66 mg*h/l) y también el que mayor índice biliar (19.36).

Varón de 67 años con PS 1, presenta algún tipo de comorbilidad para lo cual usa alguna medicación. No tiene hábitos tóxicos.

Está diagnosticado de adenocarcinoma de colon, únicamente tiene metástasis hepáticas, con el gen RAS nativo. Tiene el tumor primario reseado y también se le había reseado alguna metástasis hepática. No ha recibido adyuvancia previamente.

Es analizado en el primer ciclo de la quinta línea, y recibe el FOLFIRI en combinación con cetuximab. Precisa disminución de dosis.

Genotipo UGT1A1 *1/1.

Características basales:

- Área de superficie corporal disminuida.
- Albúmina disminuida (G2).
- Hematimetría: anemia G1.
- Perfil hepático: GGT G2 y FA G2.
- LDH elevada.
- El que más elevado tiene el CEA; el CA 19.9 también está elevado.

Tras el ciclo:

- Continúa la albúmina disminuida (aumenta un 4,16%).
- Otras toxicidades: diarrea G1, mucositis G1 y astenia G1.
- Persiste anemia G1.
- Perfil hepático: GGT G3 y FA G1.
- Normaliza LDH.
- Disminuye CEA un 61,48%, aunque se mantiene elevado; disminuye el CA 19.9 un 62,89%, y también permanece elevado.
- Valoración de respuesta: respuesta parcial (RP).

Resto de parámetros farmacocinéticos:

- V1 menor a la media.
- CL irinotecán similar a la media de la población.
- ABC irinotecán menor a la media de la población.
- ABC SN-38G mayor a la media de la población.

⇒ El tener el área bajo la curva de SN38 mucho más alto, puede justificar la respuesta parcial y las múltiples toxicidades presentadas.

⇒ Conjuntamente al estudiar los individuos con menor V1 y V2, ambos presentan el área de superficie corporal disminuida, mientras que el paciente con mayor V1 y V2 lo tiene de 2 m².

- **ID 42:** el que mayor CL irinotecán tiene (40,736 l/h), mayor ABC irinotecán (16.025 mg*h/l) y el que menor ABC SN-38G/dosis (1,0754 µh/l).

Es un varón de 70 años con PS 1 y consumidor habitual de alcohol. Presenta comorbilidad y precisa medicación para ello.

Diagnosticado de adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas, pulmonares y óseas. Se le había resecado el tumor primario y por ello había recibido quimioterapia adyuvante.

Recibe el régimen de FOFIRI en combinación con bevacizumab, sin precisar disminución de dosis. Es analizado en el segundo ciclo de la segunda línea. Precisa uso de antieméticos.

Genotipo UGT1A1 *1/1.

Características basales:

- Hematimetría: leucopenia G1, plaquetopenia G2 y anemia G1.
- Perfil hepático: GGT G3 y FA G2.
- LDH normal.
- CEA elevado, el que más, y CA 19.9 también aumentado.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: diarrea G2, astenia G1.
- Empeora la hematimetría: leucopenia G1, neutropenia G2, plaquetopenia G2 y anemia G1.
- Empeora el perfil hepático: ALT G1, AST G1, GGT G3, FA G2.
- CEA disminuye un 21,18%, continua elevado y sigue siendo el mayor; CA 19.9 disminuye un 10,73%, continua elevado, el que más.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 mayor a la media.
- V2 mayor a la media.
- CL SN-38 similar a la media de la población.
- ABC SN-38 mayor a la media de la población.
- IB mayor a la media de la población.

⇒ El presentar mayor área bajo la curva, justifica el empeoramiento presentado en el hemograma, y también tienen mayor área bajo la curva de SN-38 lo que justifica el resto de toxicidad.

- **ID52:** el que mayor CL SN-38 tiene (1546,10 l/h).

Se trata de una mujer de 72 años con PS 1. No tiene hábitos tóxicos. Sí que tienen alguna comorbilidad para la cual precisa medicación.

Diagnosticada de adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas, ganglionares y ováricas; con el gen RAS mutado. Se le había resecado el tumor primario, pero no ha recibido tratamiento adyuvante.

En el momento del análisis estaba participando en un ensayo clínico en el que recibía el FOLFIRI (irinotecán a 180mg/m²), en combinación con aflibercept. Es analizada en el tercer ciclo de la segunda línea.

Genotipo UGT1A1*1/1.

Características basales:

- Hematimetría: leucopenia G1.
- CEA y CA 19.9 elevados.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: nauseas G1, mucositis G1.
- Hematimetría: neutropenia G1.
- CEA disminuye un 13,01%; CA 19.9 disminuye un 25,29%.
- Valoración de respuesta: enfermedad estable.

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 mayor a la media.
- V2 mayor a la media.
- CL irinotecán mayor a la media de la población.
- ABC irinotecán menor a la media de la población.
- ABC SN-38 menor a la media de la población.
- IB menor a la media de la población.
- ABC SN-38G menor a la media de la población.

⇒ El tener ambos valores del área bajo la curva menores a la media puede justificar que apenas presente toxicidad.

-ID 50: el que menor ABC irinotecán (4,77 mg*h/l), menor ABC SN-38 (0,10 mg*h/l), mayor ABC SN-38G/dosis (4,68 μ*h/l) y menor índice biliar (0,70).

Varón de 79 años, con PS2. Presenta alguna comorbilidad para la que toma medicación. No hábitos tóxicos.

Diagnosticado de adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas, pulmonares y ganglionares, con el gen RAS nativo. Había sido sometido a resección del tumor primario pero no había recibido tratamiento adyuvante.

Es analizado en cuarta línea, en el cuarto ciclo. Recibe el FOLFIRI en combinación con cetuximab, precisa uso de antieméticos. No necesita disminución de dosis.

Genotipo UGT1A1*28/28.

Características basales:

- Superficie corporal disminuida.
- Hematimetría: anemia G1.
- Perfil hepático: GGT G2 y FA G1.
- LDH elevada.
- Marcadores tumorales elevados.

Tras el ciclo:

- Otras toxicidades: diarrea G1, astenia G1.
- Persiste anemia G1.
- Empeora el perfil hepático: ALT G1, GGT G3 y FA G1.
- LDH aumenta 78.57%.
- CEA aumenta un 98,20%; CA 19.9 aumenta un 46,15%.
- Valoración de respuesta: enfermedad en progresión (EP).

Parámetros farmacocinéticos:

- V1 menor a la media.
 - V2 mayor a la media.
 - CL irinotecán mayor a la media de la población.
 - CL SN-38 mayor a la media de la población.
- ⇒ Este paciente tiene varios factores de mal pronóstico como son el área de superficie corporal disminuida, presentar colestasis basal y el genotipo *28/28, para presentar más toxicidad y menor eficacia, como es el caso. A esto hay que añadir que ambos valores del área bajo la curva son menores a la media.

6 DISCUSIÓN

6.1 COMPARACIÓN POBLACIÓN GENERAL

Comparamos nuestra población con los dos estudios que han dado la aprobación al FOLFIRI tanto en primera como en segunda línea, el estudio GERCOR (34) y el GOIM (45). Primeramente describimos ambos estudios detalladamente:

ESTUDIO GERCOR (34): Se trata de un estudio fase III, realizado entre diciembre de 1997 y septiembre de 1999. Participan 226 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico, que cumplen los siguientes criterios de inclusión: adenocarcinoma de colon o recto, metástasis irresecables, al menos una lesión medible ≥ 2 cm o lesiones no medibles residuales, médula ósea adecuada, perfil hepático adecuado (FA < 3 LNS; bilirrubina < 1.5 LNS; ALT y AST ≤ 3 LNS), buena función renal (Cr ≤ 135 $\mu\text{mol/l}$), PS ≤ 2 y edad entre 18 y 75 años; y entre los criterios de exclusión destacan las metástasis cerebrales y aquellos en los que no han transcurrido al menos 6 meses desde el tratamiento adyuvante. Un total de 109 pacientes eran asignados a recibir FOLFIRI [irinotecán 180 mg/m^2 D1+ LV 200 mg/m^2 (o 400 mg/m^2 durante 2 h) + 5-FU 400 mg/m^2 en bolo y 5-FU en infusión continua 2400 mg/m^2 en 46 h] seguido de FOLFOX6, en el que se sustituye el irinotecán por oxaliplatino 100 mg/m^2 D1, o la secuencia inversa (n=111). Ambos grupos estaban bien balanceados, salvo que en el segundo había más hombres y más pacientes eran mayores de 65 años. No hubo diferencias en el objetivo principal, segunda supervivencia libre de progresión, definida como la SLP desde la aleatorización hasta la progresión tras la segunda línea, 14,2 vs 10,9 meses (p = 0,64). Los factores pronóstico independientes para aumentar esta segunda SLP fueron: buen PS (p = 0,001), no haber recibido quimioterapia previa (p = 0,001), menor valor de LDH (p = 0,011) y el sexo femenino (p = 0,43). Tampoco hubo diferencias en la supervivencia global 21,5 vs. 20,6 meses (p = 0,99) (gráfica 29), y en este caso los factores pronóstico independientes que la aumentaban eran: PS 0 (p = $< 0,001$), baja LDH (p = $< 0,001$), no haber recibido quimioterapia previa (p = 0,001), menor FA (p = 0,012), metástasis solo a nivel hepático (p = 0,016), menor CEA (p = 0,016) y ser mujer (p = 0,048). En el grupo que recibía el régimen de FOLFIRI en primera línea, la SLP era de 8,5 meses frente a 8 meses en los que reciben FOLFOX6 (p = 0,26) y tampoco hubo diferencias en la tasa de respuestas, 56 vs. 54%. La SLP al recibir la segunda línea en el primer grupo era de 2,5 meses frente a 4,2 meses (p = 0,003) en el grupo que recibía FOLFIRI en segunda línea (gráfica 30); y la tasa de respuesta del 4% frente al 15% (p = 0,05).

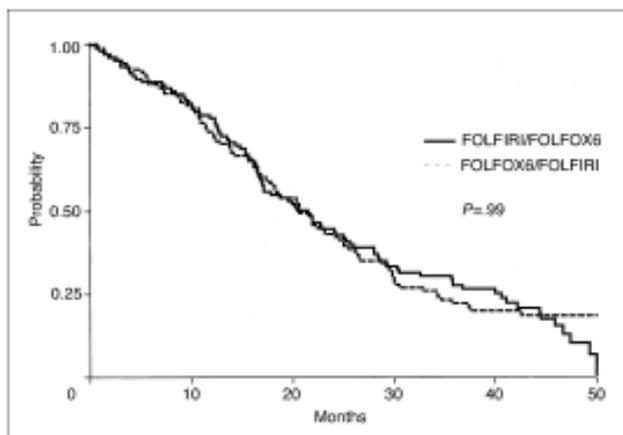
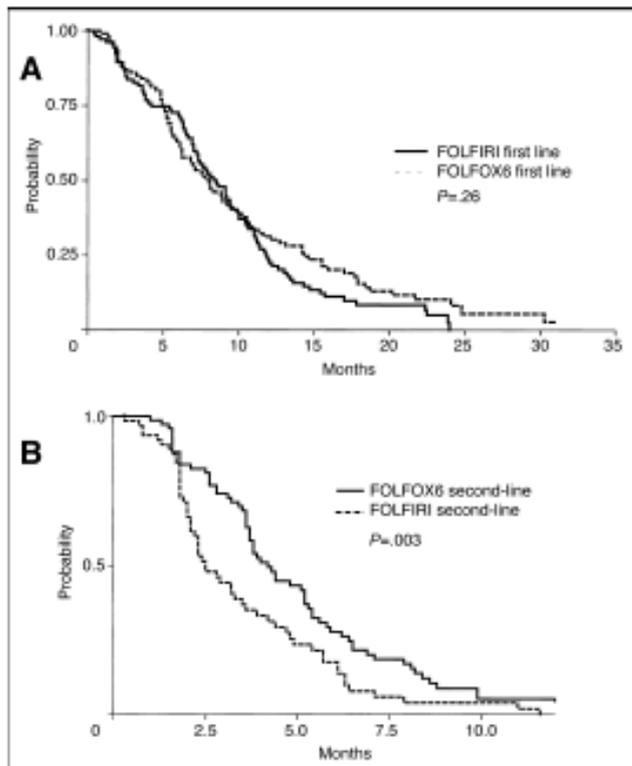


Gráfico 29: Supervivencia global (34).

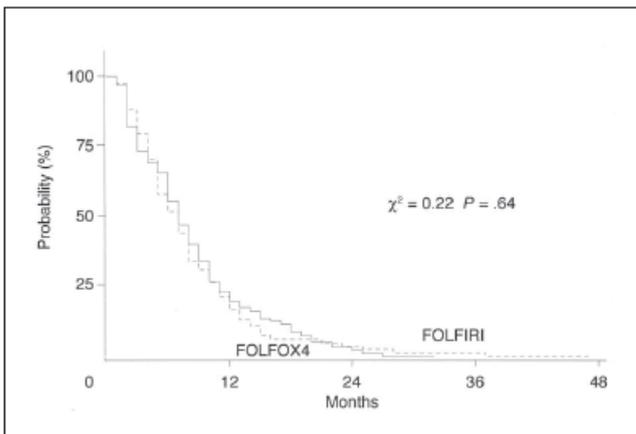
En cuanto a la toxicidad fue la esperada, en el grupo de FOLFIRI en primera línea, se administraron una media de 13 ciclos, y hubo más neutropenia febril G3-4, náuseas/vómitos, mucositis y fatiga, mientras que los que recibieron FOLFOX en primera línea, recibieron una media de 12 ciclos, hubo una muerte por toxicidad hematológica y hubo mayor incidencia de neurotoxicidad sensorial G3, neutropenia G3-4 y trombocitopenia. En general hubo mayor toxicidad G3-4 en el segundo grupo, 74 vs. 53% ($p = 0,001$) pero más efectos adversos serios con FOLFIRI, 14 vs. 5% ($p = 0,03$). Cuando analizaron el subgrupo de mayores de 65 años, la toxicidad fue similar a la de los jóvenes. Al administrar FOLFIRI en segunda línea, la media de ciclos administrados fue de 6 y la toxicidad G3-4 del 44%, mientras que con FOLFOX en segunda línea, se administraron una media de 8 ciclos, y la toxicidad G3-4 fue del 49%, y no hubo diferencias significativas en la toxicidad de los distintos regímenes respecto a las presentadas cuando se administran en primera línea. Por lo que concluyeron que ambas secuencias de tratamiento eran similares.



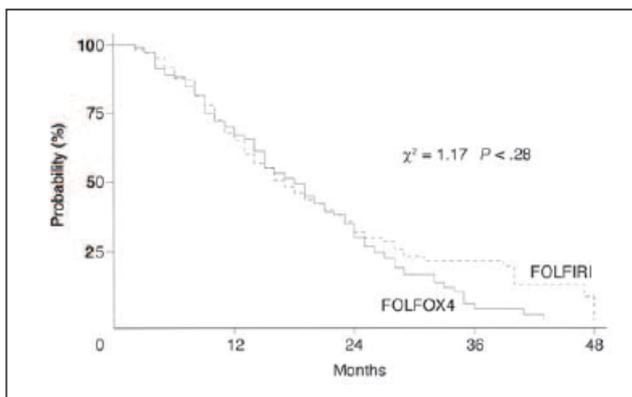
Gráfica 30: A: SLP con FOLFIRI en 1ª línea; B: SLP con FOLFIRI en 2ª línea (45).

ESTUDIO GOIM (45): Estudio fase III italiano, llevado a cabo entre marzo de 1999 y noviembre de 2002, en el que un total de 360 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal localmente avanzado o metastásico, eran aleatorizados a recibir una primera línea con FOLFIRI (irinotecán 180 mg/m² D1- LV 100 mg/m² en infusión de 2 horas- 5-FU 400 mg/m² en bolo- 5-FU 600 mg/m² en infusión de 22 h D1 y D2) o FOLFOX4 (oxaliplatino 85 mg/m² D1 en lugar de irinotecán). Entre los criterios de inclusión destacaba edad entre 18 y 75 años, confirmación histológica, enfermedad medible, PS 0-2, reserva de médula ósea adecuada, buena función renal y perfil hepático (bilirrubina ≤ 2 mg/dl, AST < 3 LNS o 5 LNS en presencia de metástasis hepáticas), y eran excluidos aquellos con metástasis cerebrales. Ambos grupos estaban bien balanceados en cuanto a las características basales. No hubo diferencias en la tasa de respuestas 31 vs. 34% (p

= 0,60) ni en el tiempo a la progresión (gráfica 31), en ambos 7 meses y la duración de la respuesta fue de 9 frente a 10 meses ($p = 0,06$). Así mismo, tampoco hubo diferencias en la supervivencia global 14 vs. 15 meses ($p = 0,28$) (gráfica 32) ni en la SV a 1 año, 55 vs. 62% ($p = 0,16$). En cuanto a la toxicidad G3-4 no hubo diferencias significativas entre ambos grupos; en el brazo de FOLFIRI destacaba la diarrea, náuseas/vómitos y la alopecia, mientras que en el de FOLFOX, la neurotoxicidad y trombocitopenia. Reciben una segunda línea de tratamiento un 61% en el primer grupo frente al 58% en el segundo grupo.

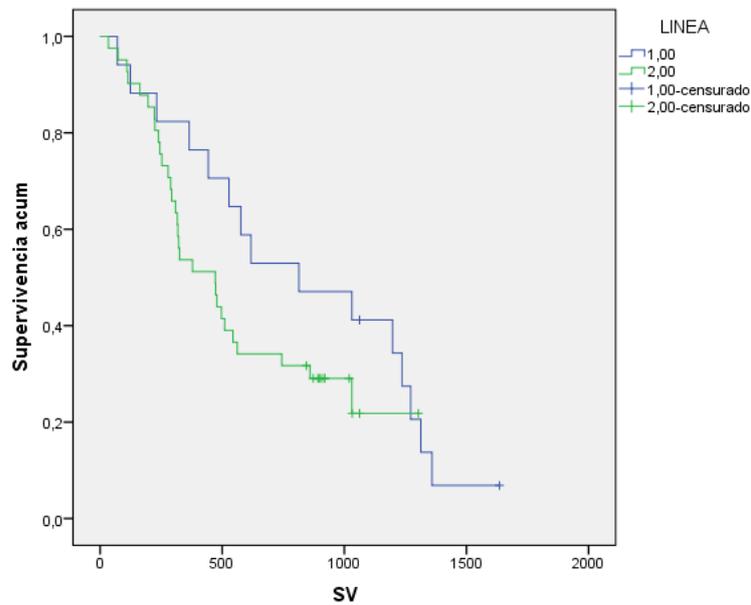


Gráfica 31: Tiempo a la Progresión (45).

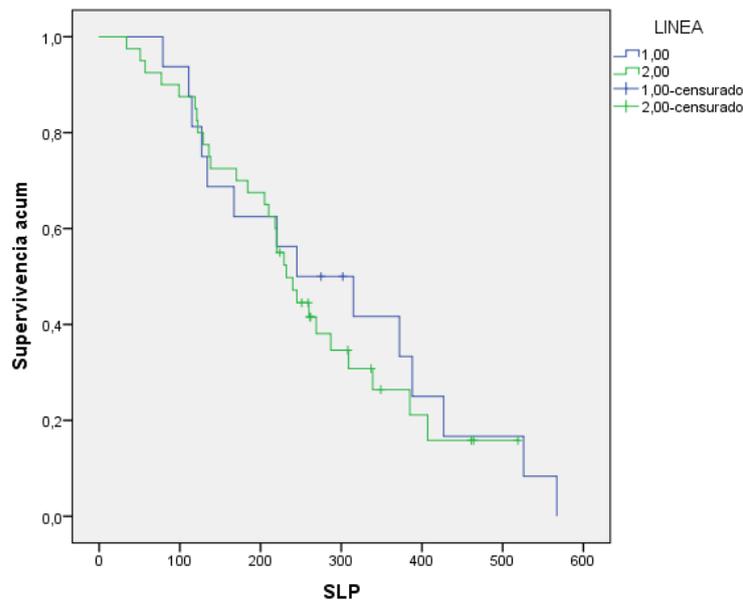


Gráfica 32: Curvas de supervivencia global (45).

NUESTRA MUESTRA: de la muestra total de 58 individuos, solo 17 (29,31%) son analizados en primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica. Nuestros criterios de inclusión son amplios, ya que solo se requiere confirmación histológica de carcinoma de colon o recto metastásico, enfermedad medible, perfil hematológico y hepático dentro de los límites que por ficha técnica permita administrar los distintos fármacos del esquema, edad mayor a 18 años sin límite superior y haber firmado el consentimiento informado. El régimen administrado es FOLFIRI (irinotecán 180mg/m² (150 mg/m² en >70 años)- LV 200 mg/m² en 2h D1 y D2- 5-FU 400 mg/m² en bolo D1 y D2 – 5FU 600 mg/m² en infusión de 22h D1 y D2), pudiéndose combinar con anticuerpo a criterio del médico. De los 17 pacientes, 82,35% son hombres y 17,64% mujeres, con una edad media de 61,87 años. La supervivencia mediana (gráfica 33) es de 27,74 meses (20,06 - 35,42 meses) y la supervivencia libre de progresión (gráfica 34) de 9,7 meses (6.94 - 12.46 meses).



Gráfica 33: SVM de nuestra muestra con FOLFIRI en 1ª línea.



Gráfica 34: SLP de la muestra con FOLFIRI en 1ª línea.

COMPARACIÓN CON NUESTRA MUESTRA: como nuestra muestra es heterogénea en el número de línea en la que se administra, vamos a analizar únicamente los que reciben FOLFIRI en primera línea y así podemos compararlo con la rama A del estudio GERCOR (34) y con la población del estudio GOIM (45), pero hay que tener en cuenta que nuestro tamaño muestral es mucho menor, por lo que el resultado es más limitado.

En nuestra población, 17 pacientes (29,31% de total), son analizados en primera línea de enfermedad avanzada, y de estos el 82,35% son hombres frente al 17,64% de mujeres, por lo que la muestra no está bien balanceada, mientras que en el estudio GERCOR, 57% son hombres (43% mujeres) y en el GOIM 52% frente al 48%. La edad media de la población es de 61,87 años, similar a la de ambos estudios, 61 años y 62 años respectivamente. En nuestra población, solo el 5,88% presentan PS 2, el resto PS 0-1, frente al 17% en el estudio GERCOR y únicamente el 2%

en el GOIM. En cuanto al tratamiento adyuvante previo, en nuestro análisis habían recibido quimioterapia el 47,05%, de estos el 25% también radioterapia previa, mientras que en el estudio GERCOR tratamiento adyuvante lo habían recibido el 17% y 31% en el GOIM, pero no especifican si habían recibido RT previa. En cuanto a la localización del primario, solo el 17,64% de nuestra muestra lo presenta a nivel rectal frente al 33 y 34% respectivamente en el estudio GERCOR y GOIM. Nosotros observamos una incidencia de metástasis hepáticas del 64,07% frente al 87% del estudio GERCOR y el 72% en el estudio GOIM (tabla 61).

	Nuestra población	GERCOR	GOIM
	n (%)	n (%)	n (%)
Sexo:			
Hombres	14 (82,35%)	62 (57%)	93 (52%)
Mujeres	3 (17,64%)	47 (43%)	85 (48%)
Edad media:	67,87 (46-72)	61 (29-75)	62 (32-75)
PS			
0-1	16 (94,11%)	91 (84%)	175 (98%)
2	1 (5,88%)	18 (17%)	3 82%
Localización			
Colon	14 (82,35%)	73 (67%)	118 (66%)
Recto	3 (17,64%)	36 (33%)	60 (34%)
Mt. hepáticas	11 (64,70%)	95 (87%)	128 (72%)

Tabla 61: Comparación de las características basales.

En cuanto a la toxicidad no hematológica, de forma global en nuestra muestra es menor, no habiendo en ningún caso G4 (tabla 62):

	Población n (%)			GERCOR n (%)				GOIM n (%)	
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G4	G1-2	G3-4
Diarrea	1 (5,88)	1 (5,88)	1(5,88)	26 (23,63)	23 (20,90)	9 (8,18)	5 (4,54)	95 (53)	18 (10)
Nauseas	2 (11,76)	1 (5,88)	0	29 (26,36)	30 (27,27)	13 (11,81)		120 (67)	8 (4)
Vómitos	0	0	0	17 (15,45)	23 (20,90)	8 (7,27)	2 (0,018)		
Mucositis	4 (23,52)	0	0	26 (23,63)	15 (13,63)	10 (9,09)		61 (34)	2 (1)
S. colinérgico	4 (23,52)	0	0					18 (10)	
Alopecia	1 (5,88)	0	0	36 (32,72)	24 (21,81)			75 (42)	
Anorexia	1 (5,88)	1 (5,88)	0						
Astenia	3 (17,64)	2 (11,76)		15 (13,63)	27 (24,54)	4 (3,63)		28 (16)	

Tabla 62: Comparación de la toxicidad no hematológica.

En cuanto a la toxicidad hematológica (tabla 63), destaca que en nuestro estudio no hay G3-4. La leucopenia, no está especificada en el estudio GERCOR, la frecuencia de G1-2 de nuestra muestra es similar a la presentada en el estudio GOIM, 41,17 vs. 37%, sin embargo, en este último hay un 3% de G3-4. La neutropenia G1-2 también es menor en nuestra muestra 29,45% vs. 47,27% y 35% en el estudio GERCOR y GOIM respectivamente. La incidencia de trombocitopenia G1-2 es ligeramente mayor en nuestra población, 17,64 vs. 14,53 vs. 15% respectivamente, sin embargo no hay G3-4 a diferencia de los otros 2 estudios. Lo que si destaca

es una mayor incidencia de anemia G1-2 en nuestro análisis, 41,17 vs. 33,62 vs. 38%, aunque hay que mencionar que en nuestra población toda es G1.

	POBLACIÓN n (%)		GERCOR n (%)				GOIM n (%)	
	G1	G2	G1	G2	G3	G4	G1-2	G3-4
Leucopenia	6 (35,29)	1 (5,88)					65 (37)	5 (3)
Neutropenia	4 (23,57)	1 (5,88)	19 (17,27)	33 (30)	15 (13,63)	9 (8,18)	63 (35)	17(10)
Plaquetopenia	3 (17,64)	0	15 (13,63)	1 (0,9)			26 (15)	1 (1)
Anemia	7 (41,17)	0	25 (22,72)	12 (10,90)	2 (1,81)	1 (0,9)	67(38)	1 (1)

Tabla 63: comparación de la toxicidad hematológica.

La tasa de respuestas (TR) global es considerablemente menor en nuestra población, sin embargo la tasa de control de enfermedad, es similar en los 3 grupos (tabla 64).

	POBLACIÓN	GERCOR	GOIM
RC	0	3 (3%)	8 (4,8%)
RP	5 (29,41%)	58 (53%)	48 (29,2%)
EE	8 (47,05%)	25 (23%)	68 (41,6%)
EP	3 (17,64%)	15 (14%)	40 (24,4%)
Muerte	1 (5,88%)		
TR	5 (29,41%)	61 (56%)	52 (31%)
TC	13 (76,46%)	86 (76%)	124 (75,6%)

Tabla 64: Datos de eficacia. RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial; EE= enfermedad estable; EP= enfermedad en progresión; TR= tasa de respuesta; TC= tasa de control de enfermedad.

En cuanto a la supervivencia, es mayor en nuestra población, lo que puede estar sesgado por el tamaño de la muestra. La supervivencia libre de progresión es mayor en nuestra población, pero la diferencia es menor (tabla 65).

	POBLACIÓN	GERCOR	GOIM
SV	22,7m	21,5m	14 meses
SLP	9,19 m	8,5m	7 meses

Tabla 65: Comparación de la eficacia.

6.2 CARACTERÍSTICAS BASALES

En España en el año 2012, el cáncer colorrectal en hombres fue el tercero más frecuente en el número de nuevos casos diagnosticados (19.261 casos nuevos), y en mujeres el segundo (12.979 casos nuevos) (11); en la población general fue el primero en frecuencia (32.240 casos nuevos). Sin embargo, en nuestra muestra predominan los hombres, constituyendo el 75,86% del total.

Con muchos de los fármacos antineoplásicos se han observado claras diferencias en las concentraciones plasmáticas entre ambos sexos. Sin embargo, las diferencias interindividuales

son más notables, ya que cada paciente muestra una relación dosis-respuesta diferente y además existen muchos polimorfismos posibles en las enzimas metabolizadoras. Aún más complicadas son las diferencias biológicas que existen en un mismo individuo. En estos límites de variabilidad, se ha demostrado que las mujeres se benefician de distintas dosis, o se utilizan dosis distintas en la población anciana.

Aunque nuestro estudio se centra en el irinotecán, no se nos puede olvidar que este se administra en un régimen de poliquimioterapia, por lo que la farmacocinética de los otros fármacos también influye, como es el caso del 5-FU (uno de los más estudiados). El 5-FU tiene menor tasa de aclaramiento en mujeres, 179 vs. 155 l/h/m² (p = 0,013) (236). Con un régimen de poliquimioterapia, no se puede saber exactamente si una toxicidad específica es debida a un fármaco u otro, y esto es importante mencionarlo porque hay estudios que describen una mayor toxicidad derivada del 5-FU en mujeres (237). También se ha visto que el aclaramiento de los anticuerpos monoclonales que muchos de nuestros pacientes reciben, es menor en las mujeres, como ocurre con el bevacizumab y el cetuximab, sin embargo con el panitumumab no se han observado diferencias entre ambos sexos (185).

Hay menos estudios realizados con el irinotecán, y no existen muchas publicaciones que analicen las diferencias entre ambos sexos como hemos realizado con nuestra muestra.

En cuanto a las toxicidades, en estudio fase II publicado en 1997 (190), llevado a cabo en 121 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico tratados con irinotecán 125 mg/m² semanal durante 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso, se vio que las mujeres tenían 4 veces menos riesgo de padecer diarrea G3-4 que los hombres (p = 0,01). En nuestra muestra, aunque esta diferencia no es significativa (p = 0,431), sí que la diarrea es más frecuente en los varones, 47,72 vs. 37,71%, y sobre todo destaca que en estos hay un 2,27% de G3 mientras que en las mujeres todo se limita a G1 y 2, siendo también la incidencia de G2 mayor en los hombres, 22,72% frente al 7,14% en las mujeres. Esto se ha explicado en parte con el hecho de que la mucosa intestinal masculina expresa menos niveles de glutatión, el cual se utiliza como tampón para inactivar las especies reactivas del oxígeno y electrolitos (238).

Esta descrito, que las mujeres tienen mayor incidencia de mucositis oral, y esto queda reflejado en nuestra muestra, aunque con una diferencia mínima, 25% en hombres frente al 28,57% de las mujeres (p = 0,925), pero mientras que en las mujeres todas son G1, en los varones existe un 4,54% de G2. Otra diferencia bien conocida es la mayor incidencia de náuseas y vómitos en el género femenino, tal y como aparece en nuestra muestra; entre los hombres un 18,18% presentan náuseas y un 9,09% vómitos, mientras que en las mujeres la frecuencia es de 28,57% y 14,28% respectivamente, sin existir en ninguno de los dos casos diferencias significativas. Esto no solo está relacionado con el efecto propio del tratamiento, sino también con el menor efecto de los antieméticos en las mujeres (239); solo con los inhibidores de la neurokinina 1 (NK-1) se ha visto que aumenta el efecto antiemético en las mujeres durante los primeros ciclos de tratamiento (240). Esto explica que en nuestra muestra las mujeres sean las que más antieméticos toman, 85,71% frente al 79,54% de los hombres, aunque esto no supone una diferencia significativa (p = 0,608).

Los resultados del análisis farmacocinético, los podemos comparar con un estudio publicado en 2001 (177), que describe la relación entre la farmacocinética del irinotecán y sus metabolitos con los factores clínicos. En este como en nuestra población, predominaban los hombres, 77,77% del total de la muestra. Observaron una diferencia significativa entre el área bajo la curva

(ABC) del irinotecán, la concentración plasmática (Cmax) del irinotecán y el área bajo la curva del SN-38 entre ambos sexos. Tabla 66.

	Hombres	Mujeres	p
ABC Irinotecán (μ /ml h)	6,86+/- 1,68	5,12+/- 0,66	0,008
Cmax Irinotecán (μ g/ml)	1,42+/- 0,31	1,08+/- 0,22	0,007
ABC SN-38 (ng/ml h)	255,5+/- 87,9	177,5+/- 82,5	0,032
Cmax SN-38 (ng/ml)	27,8+/- 11,4	19,7+/- 6,70	0,067

Tabla 66: Comparación de los parámetros farmacocinéticos entre sexos. Ref 177. ABC= área bajo la curva; Cmax= concentración máxima.

En nuestra muestra el área bajo la curva del irinotecán también es menor en mujeres 9,77 vs. 8,76 mg*h/l, aunque no existe una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,308$), y tampoco al ajustarlo por la dosis ($p = 0,095$). También en nuestra muestra el ABC de SN-38 en mujeres es menor, 0,37 vs. 0,29 mg*h/l, pero la diferencia no es significativa ($p = 0,223$), y tampoco cuando lo ajustamos por la dosis ($p = 0,537$). El Cmax del irinotecán, que aunque no lo estudiamos en nuestra muestra, también se ha visto que se correlaciona con el sexo. Al igual que en nuestra población, en otro estudio publicado en 2013, tampoco vieron que el sexo influyera de forma significativa en ninguno de los parámetros farmacocinéticos (182).

Los diversos estudios realizados no han demostrado grandes diferencias entre sexos en los niveles de proteínas de unión a fármacos: los niveles de albumina no varían, sin embargo los niveles de la α 1 glicoproteína ácida son menores en las mujeres debido a la glicosilación, consecuencia de los estrógenos (241). Esto concuerda con lo obtenido en nuestra muestra, en la que el valor medio de la AGA en los hombres es de 97,11 g/dl (34,42 - 162,6) y en las mujeres de 77,30 g/dl (47,5 - 114,9), y aunque la diferencia no es significativa, tiende a ello ($p = 0,082$).

Debido a los factores comentados previamente, se ha visto que la efectividad de los fármacos tiende a ser mayor en las mujeres, siendo esto acorde con nuestros datos, pero sin existir unas diferencias significativas. La tasa de control de la enfermedad es del 92,85% y del 81,41% en mujeres y hombres respectivamente ($p = 0,320$); la supervivencia mediana, 21,42 vs. 26 meses en hombres y mujeres respectivamente ($p = 0,326$) y la supervivencia libre de progresión es de 8,62 meses y 10,87 meses, respectivamente ($p = 0,158$).

En los últimos años, la media de edad de la población candidata a tratamiento quimioterápico ha aumentado de forma importante, sobre todo en el cáncer colorrectal, por su alta prevalencia; esto es debido al aumento en la esperanza de vida ya que ha mejorado el estado general de la población de mayor edad. Hoy en día es muy difícil establecer la edad en la que una persona es considerada anciana, pero aun así muchos de los estudios siguen excluyendo a los mayores de 70 años.

Nuestros datos son difíciles de comparar con la literatura disponible, ya que en nuestra muestra solo el 34,48% tienen 70 años o más y la edad media de la población es de 64,16 años (24 - 83 años), que es menor a la observada en los últimos registros estadísticos. Hay que tener en cuenta que no establecemos un máximo de edad como criterio de exclusión. Aunque este porcentaje de representación es similar a otros estudios que si permiten su inclusión (156).

En nuestra práctica habitual a los mayores de 70 años, valoramos la administración de irinotecán a dosis de 150 mg/m², disminución propuesta aunque no avalada por varios ensayos (156, 163, 164), pero si los consideramos candidatos, podemos administrar la dosis habitual de 180 mg/m².

El estudio que más se aproxima en cuanto a la población estudiada a nuestra muestra, es un fase II (175) publicado en 2005, que analizaba una población de 30 pacientes con 70 años o más en tratamiento con FOLFIRI en primera línea. En este estudio fase II, utilizaban una dosis de irinotecán de 180 mg/m² y solo lo disminuían en un 15% en caso de neutropenia G4, trombopenia G3-4 que durara 3 días o más, neutropenia febril o diarrea G3-4. La edad media en este estudio era de 76 años (70 - 84 años), que es mayor a nuestra media, 74,3 años (70 - 83 años). El PS es mejor en nuestra muestra, en la que tan solo un individuo presenta PS 2 (5%), mientras que en el estudio lo presentaban el 20%. Las metástasis hepáticas están presentes en el 65% de nuestra población anciana frente al 77% en el estudio, sin embargo son más los pacientes que habían recibido quimioterapia en régimen de adyuvancia en nuestra población 40 vs. 27%, y también los que habían recibido radioterapia previa, 35 vs. 10%. Se precisó disminución de dosis en el 3,8% de los ciclos, lo que es difícil de comparar con nuestra población, ya que en nuestra práctica habitual en los mayores de 70 años valoramos el administrar el irinotecán a una dosis de 150 mg/m², lo cual aplicamos desde el inicio a 6 de los pacientes; en el resto se administra la dosis de 180 mg/m², y 50% precisan disminuir la dosis, lo que puede ser porque el 85% son analizados en segunda línea o posteriores. En cuanto a la toxicidad, en nuestra muestra es menor en general, pero en este estudio concluyeron que sus datos son similares a los reportados (34, 44, 242): la diarrea G3 sucede solo en un 5% en nuestra población frente al 17% en el estudio, y la G1-2, 75 vs. 57% respectivamente, pero sin haber G4 en nuestro análisis frente al 7% en el publicado. La incidencia de la neutropenia también es menor, en nuestra población solo hay G1-2, 30%, frente al 50% en el estudio, y además ellos tenían un 13% de G3 y un 7% de G4. Del resto de toxicidades analizadas, en nuestra población solo es mayor la incidencia de mucositis G1, 40 vs. 27%.

Tal y como se describe en la literatura (171) en los ancianos se tiende a usar menos anticuerpos, como queda reflejado en nuestra población 84,21 vs. 60%, aunque sin existir una diferencia significativa ($p = 0,095$).

Analizando las toxicidades presentadas, se observa una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de diarrea, presentándola el 34,57% de los jóvenes frente al 70% de la población anciana ($p = 0,05$), esto concuerda con los datos obtenidos por algunos estudios (173, 174). Además, un estudio fase III (156), en el que se analizaba el régimen semanal frente al trisemanal, concluyeron que la edad ≥ 70 años era un factor predictivo independiente para el desarrollo de diarrea G3-4 ($p = 0,04$). Esto mismo se observó en un estudio fase III llevado a cabo en EEUU (156) y en otro fase II (174) en el que se compararon las dosis de 100 y 125 mg/m² en régimen semanal, objetivándose que el riesgo de diarrea G3-4 solo era significativamente mayor en los pacientes con 65 años, o más cuando se evaluaban todos los ciclos administrados, 36,6 vs. 18,8% ($p < 0,008$), pero no existían diferencias al valorar únicamente el riesgo durante el primer ciclo ($p = 0,106$). Por otro lado, hay resultados contradictorios como lo observado en un estudio publicado en el 2003 en Br J Cancer (170), en el que dividían a los pacientes en tres grupos de edad, sin hallarse diferencias en la incidencia de diarrea $\geq G3$. Pero en este último estudio hay que destacar que en el grupo de mayor edad, la frecuencia de varones era estadísticamente

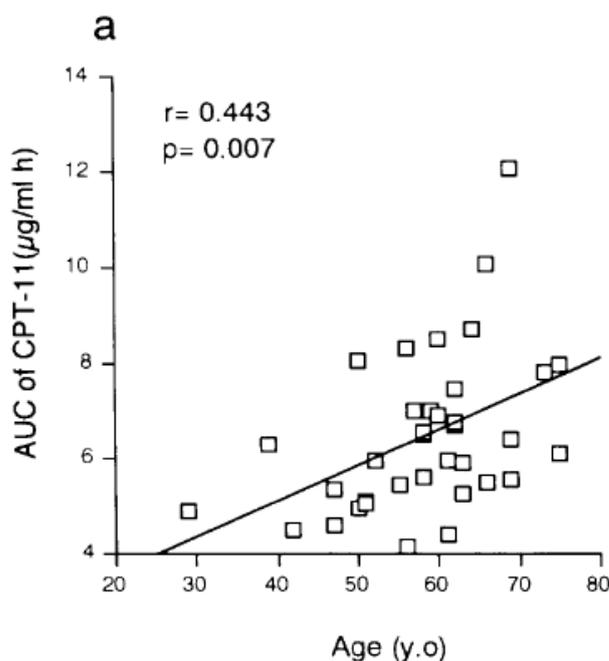
superior ($p = 0,004$), hecho que también sucede en nuestra muestra en la que las mujeres solo son un 10% del grupo de mayor edad, por lo que esto puede sesgar los resultados, ya que ha sido publicado en varios estudios que la incidencia de diarrea es menor en el sexo femenino (177); que como hemos comentado, también sucede en nuestra muestra aunque la diferencia no es significativa. En este estudio también observaron (170) que más ancianos habían precisado alguna disminución o retraso de dosis en los cuatro primeros ciclos, aunque esta diferencia no era significativa; esta discrepancia entre la toxicidad y la necesidad de disminuir dosis la atribuyen a que los pacientes de más edad presentan la toxicidad en ciclos más tempranos, y cuando analizan la intensidad de dosis a lo largo de 8 ciclos, esta no varía entre los grupos.

En el estudio comentado (170), tampoco existen diferencias en la incidencia de neutropenia $\geq G3$ entre los 3 grupos de edad, tal y como ocurre en nuestra muestra en la que el 25% de los pacientes con 70 años o más presentan neutropenia G1-2 frente al 21,05% de los de menor edad ($p = 0,732$). Sin embargo, cuando analizamos globalmente la frecuencia de leucopenia y/o neutropenia y/o trombopenia y/o anemia, sí que existe una diferencia significativa ($p = 0,030$), siendo mayor en los ancianos (63,15 vs. 90%). Como ocurría con la diarrea existen datos contradictorios publicados al respecto, ya que en el estudio fase III (156), en el que la edad era un factor predictivo independiente para el desarrollo de diarrea, también la identificaron para el desarrollo de neutropenia G3-4 ($p = 0,008$) y también en otro estudio fase II norteamericano publicado en 2003 (170). Aunque estos 2 estudios (156, 170) son publicados en el mismo año, sus resultados son opuestos, lo cual puede ser atribuible a las diferencias en la metodología de elaboración, así como al régimen utilizado.

En otro análisis posterior (176) que pretendía comparar la toxicidad y la supervivencia teniendo en cuenta la edad, entre otros factores, y los analizaba en segunda línea de tratamiento, lo cual se asemeja más a nuestra muestra en la que el 85% y el 63,16% de ancianos y jóvenes respectivamente, son analizados en segunda línea o posteriores, agrupaba todas las toxicidades en un único valor (“toxicidad específica del irinotecán”) definido por la incidencia de diarrea G3-4, neutropenia, neutropenia febril, fiebre, infecciones y náuseas/vómitos, y no encontró diferencias en la proporción de este valor entre los mayores y menores de 70 años, 37,8% y 45,8% respectivamente ($p = 0,218$).

En este último análisis comentado (176), como ocurre en nuestra población, tampoco hubo diferencias en la tasa de control de la enfermedad, 11,1 vs. 9% ($p = 0,585$) ni en la supervivencia 9,4 vs. 9 meses ($p = 0,74$). Esta similitud en la eficacia concuerda con lo publicado en otros estudios (170, 175). Comparado con el estudio previamente mencionado (175), la supervivencia libre de progresión es similar, 7 meses en el fase II frente a 7,41 meses en nuestra población y una supervivencia mediana de 14,5 meses frente a 18,38 meses en nuestra cohorte. En un estudio fase III publicado recientemente (166) en el que se comparaban 4 regímenes de quimioterapia, uno de ellos FOLFIRI, en pacientes con 75 años o más, en primera línea de tratamiento, se obtuvieron algunos datos de eficacia similares a nuestra muestra; la SLP obtenida fue de 7,56 meses comparable a los 7,41 meses de nuestra población, sin embargo la supervivencia obtenida fue mucho menor, 11,20 vs. 18,18 meses, lo cual puede justificarse porque la media de edad de su población era de 80 años. Sin embargo, como es esperable en una primera línea, consiguen un 31,82% de respuestas parciales frente al 10% en nuestra

muestra, pero con una incidencia de progresión similar entre ambas poblaciones, 18,18% en dicho estudio frente al 20% de nuestra población.



Gráfica 35: Relación entre el área bajo la curva (ABC) del irinotecán y la edad (177).

En cuanto a los factores farmacocinéticos, no se dispone de muchos estudios que los analicen por grupos de edad. En 2001, se publicó un estudio (177) que analizaba los factores que afectaban a la farmacocinética del irinotecán, y se vio (gráfico 35) que el área bajo la curva del irinotecán se correlacionaba con la edad ($p = 0,007$). Esto concuerda con lo observado en nuestra población, en la que los ancianos tienen una menor área bajo la curva del irinotecán, que difiere de forma significativa respecto a los jóvenes 11,24 vs. 905 $\text{mg}^*\text{h/l}$ ($p = 0,009$) y esta diferencia, estadísticamente significativa, se mantiene cuando lo ajustamos por la dosis ($p = 0,043$). Pero no observaron ninguna relación con el área bajo la curva del SN-38, tal y como vemos en nuestra muestra, 0,35 $\text{mg}^*\text{h/l}$ en jóvenes y 0,35 $\text{mg}^*\text{h/l}$ en ancianos ($p = 0,663$), y tras ajustarlo por la dosis continua sin haber diferencias ($p = 0,765$).

En muchos estudios la disminución brusca de peso en los últimos meses o el tener un área de superficie corporal (ASC) por debajo del límite de lo normal es un criterio de exclusión, por lo que esta población no suele estar representada en los mismos, y esto también ocurre con el caso opuesto, los obesos. Así que al igual que hacemos en otros escenarios, extrapolamos los resultados de los ensayos clínicos formados por una "población ideal" a nuestra población diaria. Sin embargo, en nuestro estudio, no establecemos el peso como un criterio de exclusión. Se han estudiado y propuesto distintas fórmulas para calcular la dosis de los fármacos antineoplásicos sobre todo en obesos, bien mediante el uso del peso ideal, o estableciendo un ASC máximo de 2 m^2 , cálculo de masa muscular magra, etc. Pero estas alternativas no han sido validadas en ensayos clínicos.

No hay estudios específicos que analicen la toxicidad del irinotecán según el peso corporal. En general, los fármacos liposolubles, como ocurre con los regímenes que contienen etopósido, su

toxicidad se ha relacionado inversamente con la superficie corporal. En nuestra población, en ninguna de las toxicidades estudiadas se ha visto una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Esto puede estar justificado en parte, no solo porque la muestra es pequeña, sino porque tampoco hemos encontrado diferencias en las características basales; la única diferencia estadísticamente significativa es el hábito tabáquico, que hay una mayor incidencia de fumadores en el grupo con la superficie corporal por debajo del límite normal inferior, 24 vs. 3,03% ($p = 0,015$).

La influencia del área de superficie corporal en el perfil farmacocinético del irinotecán ha suscitado el interés de muchos y se han realizado varios estudios. En general, concluyen que no existe relación, al igual que vemos en el nuestro.

En un estudio publicado en 2007 (181), evaluaron la farmacocinética de 8 antineoplásicos y la posibilidad de usar otra forma de calcular la dosis en obesos. El irinotecán fue estudiado en monoterapia o en combinación con el cisplatino a una dosis de 175-350 mg/m². Se vio que el aclaramiento de todos los fármacos estaba aumentado en obesos, pero esta diferencia no era significativa en el caso del irinotecán ($p = 0,17$); y que el uso de otra medida que no fuera el peso actual, no provocaba un impacto considerable en el cálculo de la dosis. Esto es acorde con nuestros resultados, en el que el aclaramiento del irinotecán en el grupo con el área de superficie corporal baja es de 30,22 l/h, frente a 31,95 l/h en los pacientes con un valor normal o aumentado ($p = 0,342$). Hay que destacar, que aunque no haya diferencias significativas, en nuestra muestra la mujer con menor área de superficie corporal (ID30), es a su vez la que menor aclaramiento de irinotecán tiene en este grupo, 20,18 l/h; y el hombre con menor ASC (ID 50), tiene un aclaramiento de irinotecán de 31,40 l/h, que es mayor que la media de este grupo. Si por el contrario, analizamos la mujer con mayor superficie corporal (ID 11), tiene un CL de irinotecán de 28,70 l/h, que es menor a la media de su grupo y el varón con mayor área de superficie corporal (ID 56), de 37,18 l/h, mayor a la media de su grupo; por lo que observamos que otros factores como el sexo pueden tener más influencia que el peso.

Al estudiar el uso de una dosis máxima o 2 m² como valor máximo de área de superficie corporal, se vio que se obtenían valores de área bajo la curva menores que los obtenidos con el peso actual. El aclaramiento del irinotecán en obesos era de 32,5 l/h frente a 28,7 l/h en los pacientes con área de superficie corporal normal y el aclaramiento de SN-38 de 382 vs. 317 l/h respectivamente ($p = 0,18$). En el caso del irinotecán, concluyeron que debido a la gran complejidad de su perfil de disposición, el considerar el peso como una característica potencialmente importante, queda eclipsada por las variaciones interindividuales. En nuestra muestra, solo a un individuo se le ha otorgado un ASC de 2 m², cuando el suyo real era 2.11 m² (ID 15). También diversos estudios (243) han valorado el administrar una dosis fija, viendo que esto no aumenta la variabilidad farmacocinética/ farmacodinámica.

Este resultado es acorde con lo publicado previamente (180) en el que se vio que el área de superficie corporal no era un predictor del aclaramiento del irinotecán ni del perfil farmacocinético del SN-38, y que no contribuía a disminuir la variabilidad cinética.

En otro estudio en el que, entre otros factores que potencialmente pueden afectar a la farmacocinética del irinotecán, se estudió el área de superficie corporal, vieron que aunque no se correlacionaba con el área bajo la curva del irinotecán ni con la del SN-38, sí que lo hacía de forma significativa con la concentración plasmática máxima (C_{max}) del irinotecán, dato no disponible en nuestro análisis. Sin embargo, en un estudio publicado en 2013 en Farmacia

Hospitalaria, al igual que como ocurre con nuestra población, no observaron que la superficie corporal influyera de forma significativa en ninguno de los parámetros del modelo (182).

Por lo tanto acorde con lo publicado en la literatura, no existen diferencias en la farmacocinética según el área de superficie corporal, y tampoco encontramos diferencias en la toxicidad.

El consumo de tabaco es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias, y a su vez un factor de riesgo cardiovascular importante, lo que supone que pueda aumentar la comorbilidad de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y en ocasiones incluso puede limitar el uso de algunos fármacos. Otros hábitos tóxicos, como es el consumo de alcohol no difiere entre ambas poblaciones, habiendo en el grupo de fumadores un 42,85% que también consumen alcohol, y en el de no fumadores un 41,17% ($p = 0,989$).

En nuestra población, tan solo el 12,06% de los pacientes son fumadores, lo que limita la comparación con los no fumadores. Por otro lado todos los fumadores de nuestra muestra son hombres, lo que supone otro sesgo a la hora de establecer comparaciones. Además, son muy limitados los estudios que analizan la influencia de este hábito en la toxicidad, eficacia y en el metabolismo del irinotecán.

Lo podemos comparar con los datos publicados en el Journal Clinical Oncology en 2007 por Van der Bol et al. (211). Se trata de un estudio de 190 pacientes diagnosticados de cualquier tipo de cáncer, 41% con cáncer colorrectal, sensible al irinotecán que habían participado previamente en 9 estudios prospectivos con irinotecán entre 1996 y 2005. El propósito del estudio era determinar el efecto del hábito tabáquico sobre la farmacocinética y los efectos adversos del irinotecán; el software utilizado era NONMEM versión V. También analizaron el genotipo de UGT1A1 para detectar alguna repetición adicional en la región promotor, y los clasificaron: TA6/TA6= "wild type" (homocigotos para 6 repeticiones); TA7/TA7 (homocigotos para 7 repeticiones) y TA6/TA7 (heterocigotos). Todos tenían PS ≤ 2 , esto es similar a nuestra muestra, ya que solo 1 individuo (1,72%) tiene PS 3. De los 190, 49 (25,78%) eran fumadores y 141 (74,21%) no fumadores; sin embargo en nuestra población la incidencia de fumadores es menor, tan solo el 12,06%. La dosis de irinotecán oscilaba entre 175 - 350 mg/m² cada 3 semanas en infusión de 90 minutos, lo cual difiere de nuestra población, en la que la administración es bisemanal en régimen de poliquimioterapia, 150 o 180 mg/m² en infusión de 90 min. Tanto en el grupo de fumadores de nuestra población como en la del estudio predomina el sexo masculino. La edad media de nuestra muestra es mayor, 64,25 vs. 49 años. Valorando las características basales, excepto la edad, 49 años de media en fumadores frente a 56 años en los no fumadores ($p = 0,001$) y la bilirrubina, 9 μmol de media en fumadores frente a 8 μmol en los no fumadores ($p < 0,001$), ninguna de las características demográficas, incluyendo el genotipo de UGT1A1*28 eran significativamente distintas entre ambos grupos. En nuestra muestra tampoco hay grandes diferencias entre ambos grupos, solo existen diferencias estadísticamente significativas en los que tienen el área de superficie corporal disminuida, 85,71% en el grupo de fumadores, frente al 41,17% en el de no fumadores ($p = 0,015$). También existe una ligera diferencia en el momento del análisis, ya que solo el 14,28% son analizados en el primer ciclo de la línea correspondiente, frente al 58,82% en el grupo de no fumadores ($p = 0,027$); también se ve una tendencia a la significación estadística, en la línea en la que están siendo analizados, ya que todos los fumadores habían recibido alguna línea de quimioterapia previa para enfermedad metastásica mientras que en la población de no fumadores solo el 66,66% ($p = 0,069$) eran analizados en segunda línea o posteriores.

Ha sido objeto de muchos estudios el analizar la predisposición a presentar anemia entre los fumadores, debido a la menor oxigenación sanguínea. Esto queda reflejado en nuestra población, en la que la frecuencia en la que está alterado algún parámetro del hemograma de forma basal es estadísticamente mayor en estos, 100 vs. 62,74% ($p = 0,049$), esta diferencia se debe sobre todo a la incidencia de anemia, 100 vs. 54,90% ($p = 0,022$).

En cuanto a la toxicidad hematológica en el estudio comentado, los fumadores presentaban menor toxicidad hematológica: menor descenso de la línea blanca, 5,3 vs. $3,0 \times 10^9$ ($p < 0,001$) y nadir de neutrófilos, 3,3 vs. $1,6 \times 10^9$ ($p < 0,001$); la incidencia de leucopenia G3-4 es del 9% frente al 32% ($p = 0,006$) y la de neutropenia G3-4 de 6 vs. 38% ($p < 0,001$). En nuestra muestra el grado máximo de toxicidad hematológica es G2, y tras el ciclo no existen diferencias significativas entre ambos grupos en la frecuencia de neutropenia ($p = 0,129$), ni en la de leucopenia ($p = 0,801$), anemia ($p = 0,143$) ni en la de trombopenia ($p = 0,338$).

En cuanto a las otras toxicidades que estudiaron, destacaba una diferencia no significativa en la diarrea G3-4, del 6% en fumadores, frente al 15% en no fumadores ($p = 0,149$). En nuestra población la incidencia de diarrea de todos los grados es similar en ambos grupos, 42,85% en los fumadores, frente al 45,09% en los no fumadores ($p = 0,911$), pero al igual que en el estudio la incidencia de diarrea G3, máximo grado observado en nuestra muestra, es mayor en los no fumadores, 3,92% frente al 0% en fumadores.

En general en nuestra población no hay diferencias significativas en los datos farmacocinéticos estudiados. En el estudio en el que nos centramos, vieron que los fumadores tenían un aclaramiento de irinotecán un 18% más rápido, media 34,8 vs. 29,5 l/h ($p = 0,001$); en nuestra muestra esta diferencia es menor, un 2,72% más rápido en fumadores, sin significación. Observaron que la exposición sistémica al SN-38 era un 40% más baja, 0,54 vs. 0,87 ng* h/ml/mg ($p < 0,001$), y en nuestra muestra tampoco existen diferencias significativas en este parámetro, el área bajo la curva del SN-38 es de 0,39 mg/*h/l en fumadores y de 0,36 mg*h/l en no fumadores ($p = 0,198$). Sin embargo, no había efecto sobre el SN-38G, y tampoco en nuestra población. La extensión relativa de conversión de irinotecán a SN-38 y particularmente de SN-38 a SN-38G, difería de forma significativa entre ambos grupos: la conversión de irinotecán a SN-38 era menor en fumadores, 2.9 vs. 3.8% ($p < 0,001$) y la del SN-38 a SN-38G era mayor en fumadores, 6,6 vs 4,5% ($p = 0,006$); en nuestra muestra tampoco existen diferencias significativas en estos parámetros. Mediante este estudio, no se pudo establecer una relación entre la cantidad de tabaco consumida y los parámetros farmacocinéticos, dato no valorado en nuestra población.

En el subgrupo de pacientes que no tenían el alelo UGT1A1*28, los resultados eran comparables; en particular la exposición sistémica de SN-38 era menor en fumadores ($p < 0,0001$) y la glucuronización era mayor ($p = 0,006$). El ABC_{0-100h}, tanto del irinotecán como del SN-38 se correlacionaron con el nadir de la serie blanca ($p < 0,001$) y de neutrófilos ($p < 0,001$). En nuestra población no existe ninguna diferencia al estudiar los genotipos, ni los 3 por separado, ni cuando agrupamos los que tienen algún alelo*28 frente a los que no.

Se ha publicado (244), que la bilirrubina basal en el grupo de fumadores es menor, 7 vs. 9 $\mu\text{mol}^* \text{h/l}$ ($p < 0,001$), lo que indica que el fumar puede inducir la UGT1A1; pero como el estatus de UGT1A1*28 no difiere entre ambos grupos, es poco probable que esta diferencia se deba a este factor. En nuestra muestra también son menos los pacientes que presentan hipebilirrubinemia basal en el grupo de fumadores, 0 vs. 9,8% ($p = 0,386$).

Con los datos previamente expuestos los autores concluyeron que al disminuir la exposición al irinotecán había más riesgo de que falle el tratamiento, lo cual a la vez contribuía a la menor toxicidad hematológica, pero no había datos suficientes para obtener conclusiones. En cuanto a nuestra muestra, no hay diferencias estadísticamente significativas en esos datos farmacocinéticos, aunque la tendencia concuerda con los datos expuestos en este estudio. En cuanto a la tasa de respuesta era ligeramente mayor en los no fumadores, 82,26 vs. 71,42% ($p = 0,278$); en nuestra población, tampoco existe diferencias significativas en la tasa de control de la enfermedad es de 71,42 vs. 82,26% en fumadores y no fumadores respectivamente ($p = 0,309$), pero la tasa de respuesta, todas respuestas parciales, es mayor en los fumadores, 28,57 vs. 17,64%. Tampoco vemos diferencias significativas en la supervivencia mediana, 21,21 y 22,47 meses en fumadores y no fumadores respectivamente ($p = 0,755$), ni en la supervivencia libre de progresión, 7,50 y 9,20 meses respectivamente ($p = 0,947$).

El hecho de que la bilirrubina y el SN-38 sean glucuronizados por el mismo enzima, UGT1A1, hace que este tema sea objeto de muchos estudios con el fin de relacionar sus niveles con el riesgo de toxicidad. Por otro lado, niveles elevados de bilirrubina, normalmente mayor a 1,5 x LNS, suele constituir un criterio de exclusión en los ensayos clínicos. En nuestro estudio no establecemos este criterio de exclusión, sin embargo, solo hay cinco individuos que la tengan alterada basalmente, y el que más (ID30), solo la tiene 1,75x LNS. Como nuestra muestra es muy pequeña es muy complicado compararlo con los datos de la literatura, y aún más poder extraer conclusiones. La predisposición genética en el metabolismo del irinotecán ya ha sido demostrada en el estudio de microsomas hepáticos de ratas con síndrome de Crigler-Najjar tipo I (203).

Está descrito que la hiperbilirrubinemia basal es más frecuente en hombres (98), sin embargo en nuestra muestra, tres de los cinco (60%) son mujeres; esta es la única característica basal que difiere significativamente entre ambos grupos ($p = 0,05$). No se ve que la bilirrubina influya de forma significativa en ninguno de los otros parámetros medidos, coincidiendo algunos de ellos, como la edad, el PS, la localización del primario, los marcadores tumorales, el haber recibido radioterapia pélvica previa y la localización de las metástasis, con lo ya descrito en la literatura (98).

En el intento de relacionar la bilirrubina con la toxicidad, son varios los estudios publicados, con resultados contradictorios entre ellos. En cuanto a la toxicidad hematológica, la mayoría concluye que existe una relación significativa entre los niveles de bilirrubina basal y el desarrollo de neutropenia G3-4. Algunos (98) solo han visto esta relación con el régimen semanal ($p = 0,03$). Otro estudio publicado en 2002 (179), que pretendía dosificar el irinotecán según los niveles de bilirrubina, dividía a los pacientes en cuatro grupos y concluyó que una dosis de 350 mg/m² era apropiada para individuos con bilirrubina $\leq 1,5$ LNS y en el grupo con bilirrubina 1,5-3,0 mg/dl, una dosis de 200 mg/m² trisemanal, debido a la relación con la incidencia de neutropenia. Otro estudio fase I, que es importante destacarlo porque permitía la inclusión de individuos con cifras de bilirrubina hasta 7,0 mg/dl, demostró una relación entre los niveles de bilirrubina basales y la incidencia de neutropenia (195). Con el objetivo de identificar factores pronóstico tanto de respuesta como de toxicidad en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en progresión a 5-FU, y que son tratados con irinotecán en monoterapia, se ha realizado un análisis en pacientes participes en 4 ensayos fase II (192), e identificaron la hiperbilirrubinemia basal como factor predictivo de desarrollar neutropenia G3-4 ($p < 0,001$). También un estudio fase III (156), que comparaba dos regímenes de irinotecán observó que los niveles de bilirrubina $\geq 1,0$ mg/dl, eran un factor predictivo independiente para el desarrollo de neutropenia G3-4, no haciendo

diferencias entre ambos esquemas. Sin embargo, en nuestra población no se han visto diferencias significativas en la incidencia de neutropenia ($p = 0,324$), aunque sí que es más frecuente en el grupo con bilirrubina elevada, 40 vs. 20,75% y sobre todo destaca que teniendo en cuenta los niveles basales, en el primer grupo respecto a estos niveles aumenta un 40% la frecuencia de neutropenia frente a un 13,21% en el otro grupo.

La incidencia de diarrea, como la otra toxicidad limitante de dosis a parte de la neutropenia, también ha sido muy estudiada, pero al contrario de lo que ocurría con la neutropenia, la mayoría de estudios no han observado una relación significativa (98, 179, 192, 193, 244). Esto mismo se ha visto en nuestra muestra, pero aún de forma más pronunciada: ninguno de los pacientes con hiperbilirrubinemia basal presenta diarrea frente al 49,05% de la población con cifras de bilirrubina normal ($p = 0,035$), por lo que este resultado podría ser interpretado de forma opuesta, como un “factor protector”, pero debido a la escasa muestra, este resultado tiene un valor limitado. Esta falta de relación puede quedar justificada por la hipótesis de que la excreción biliar del SN-38 es la responsable de la diarrea, de ahí que se haya intentado relacionar con el índice biliar (IB).

Otra toxicidad a destacar en nuestra población es la anorexia, presente en el 40% de los individuos del grupo con hiperbilirrubinemia, todos G1, frente al 9,43% del resto ($p = 0,045$); sin embargo en otros estudios esta incidencia era menor, 6 de 33 individuos (18,18%) en un estudio publicado en 2002 (179).

Un análisis secundario realizado en 287 pacientes tratados dentro de un ensayo multicéntrico fase III con irinotecán en monoterapia en régimen semanal o trisemanal (98), pretendía examinar el valor predictivo de la bilirrubina basal, con un criterio de exclusión de bilirrubina $>1,5$ mg/dl; dividió a los pacientes en tres grupos según los niveles basales (0-0,4 mg/dl, 0,5-0,9 mg/dl y 1,0-1,5 mg/dl), y no encontraron diferencias ni en la supervivencia ni en la supervivencia libre de progresión. La SVM en los tres grupos era de 10,10, 9,70 y 11,60 meses respectivamente ($p = 0,49$), mientras que en nuestro grupo es de 20,51 meses en el brazo con cifras normales, frente a 23,03 meses en el grupo con hiperbilirrubinemia ($p = 0,778$). El que los valores del estudio y los nuestros difieran tanto puede ser por la diferencia en el tiempo en que son realizados y por el mayor tiempo de seguimiento en nuestro estudio, pero en ambos los pacientes con hiperbilirrubinemia presentan una supervivencia ligeramente mayor aunque la diferencia no sea significativa. La SLP en sus 3 grupos analizados era de 2,80, 3,0 y 4,10 meses ($p = 0,47$), y en nuestra muestra de 10,03 vs. 9,19 meses ($p = 0,876$). Esta falta de relación concuerda con los resultados de otro estudio fase III (156).

Es difícil comparar el análisis farmacocinético de nuestra población, con lo descrito en la literatura, ya que esto está sesgado por la escasa muestra en este grupo, distinto esquema de quimioterapia usado (ya que la mayoría utilizan el irinotecán en monoterapia) y la metodología usada. Comparando con los datos obtenidos en el artículo publicado por Raymond et al. en el *Journal of Clinical Oncology* en 2002 (179), observamos ciertas semejanzas. En este, el aclaramiento de irinotecán disminuía de forma exponencial a medida que aumentan los niveles de bilirrubina, en nuestra muestra coincide que el que más elevada tiene la bilirrubina de forma basal (ID 30), es el que tiene el menor aclaramiento de irinotecán, pero esta tendencia no se observa en los otros cuatro individuos. Esto puede ser debido a que los niveles de bilirrubina entre estos solo difiere en 0,3 mg/dl entre ellos (gráfico 36). En este estudio también señalaban una correlación entre los niveles de la FA y la GGT con el CL de irinotecán, pero eso no se observa en nuestra población (gráfico 37). En el estudio fase I previamente comentado (179), en el grupo de pacientes con hiperbilirrubinemia había una disminución significativa ($p < 0,05$) en el

aclaramiento de irinotecán (11.2 l/h), y estimaron que era un 35% menor que en los otros grupos analizados.

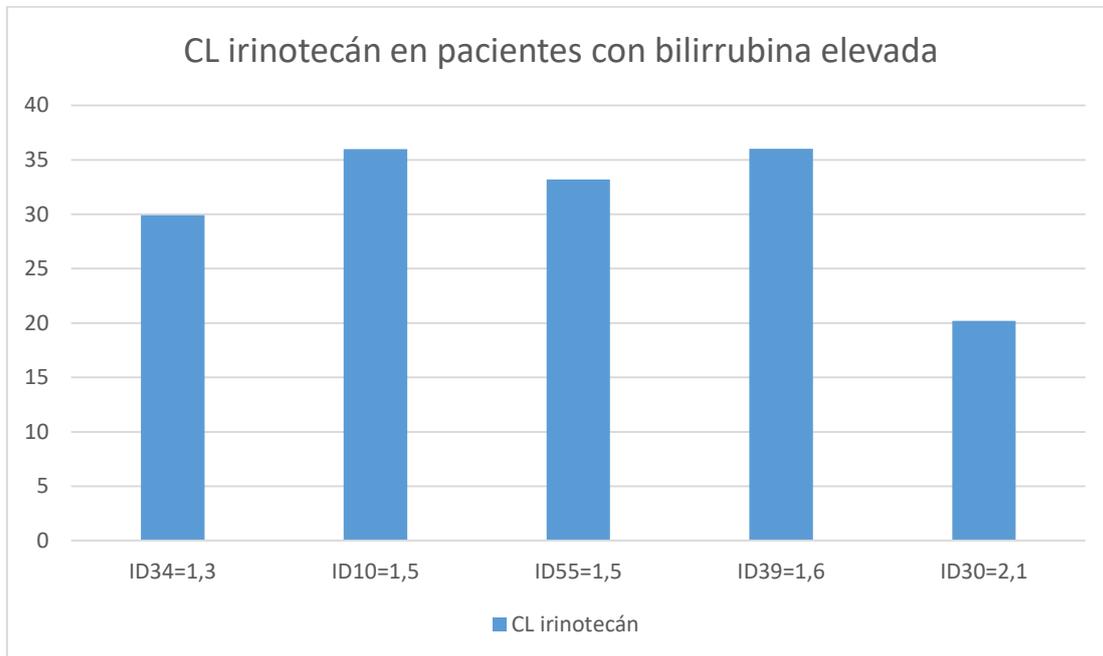


Gráfico 36: Aclaramiento (CL) de irinotecán en los cinco individuos.

La media del valor del índice biliar (IB) en estos 5 individuos es de 5,84, muy similar a la de nuestra población general, 5,36. Este parámetro ha sido relacionado con la toxicidad gastrointestinal (201), la cual no está presente en ninguno de nuestros 5 individuos, pero puede ser debido a que en todos el IB se acerca a la media de la población y ninguno destaca con niveles elevados.

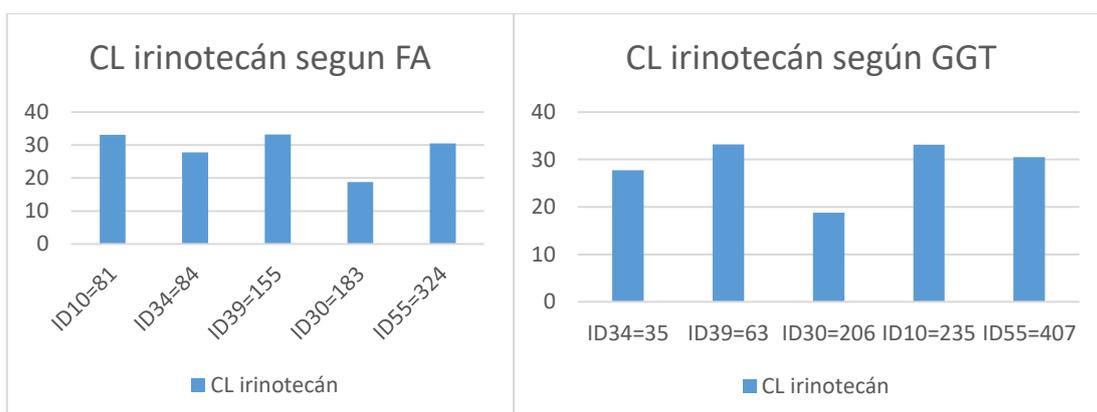


Gráfico 37: Aclaramiento (CL) de irinotecán según las cifras de FA y GGT.

El hígado es la localización metastásica más frecuentemente afectada en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Es por esto, aparte de por la relación con el metabolismo de la

bilirrubina, por la que se ha estudiado si la mayor o menor afectación de la función hepática afecta a la toxicidad potencial del irinotecán, así como a su eficacia y perfil farmacocinético.

Cuando se analiza la toxicidad en los pacientes con afectación hepática, hay que tener en cuenta que en muchos estudios son excluidos aquellos pacientes con el perfil hepático alterado, normalmente permiten valores de transaminasas hasta cinco veces mayores al límite normal superior, en función de si presentan metástasis (Mt.) hepáticas o no, y además, en los estudios tampoco suelen tener en cuenta las técnicas locales hepáticas a las que han sido sometidos. Por el contrario nosotros no marcamos un límite superior en el valor de las transaminasas para su inclusión, y analizamos también el hecho de que haya podido influir el haber sido sometidos a alguna técnica local, resección hepática y/o radiofrecuencia y/o drenaje biliar.

La existencia o no de una relación entre la afectación hepática y la toxicidad ha sido el objetivo de muchos estudios con resultados contradictorios entre ellos. En 2003, se publicó un ensayo fase I (195), en el que no se vio que la elevación de AST afectara a la eficacia, ni influyera en el perfil farmacocinético del irinotecán. Un ejemplo con resultados contrarios, es un fase III publicado en el mismo año (156) en el que se vio que el aumento de las transaminasas era un factor significativo para el desarrollo de neutropenia G3-4. Sin embargo en nuestra población, en el estudio de los individuos con metástasis hepáticas, el 20,51% de los que las tienen presentan neutropenia, frente a al 26,31% de los pacientes sin afectación hepática ($p = 0,619$), y en los que tienen colestasis basal la neutropenia se presenta en el 22,72% frente al 22,22% de los que no tienen colestasis ($p = 0,964$).

Solo 1 paciente había precisado la colocación de un drenaje biliar en nuestra población, por lo que no se pueden extraer conclusiones. Pero también es poco lo descrito sobre el metabolismo del irinotecán en estos casos; hay un caso publicado (206) en 2006, en el que observaron menor aclaramiento de irinotecán, lo cual concuerda con nuestro individuo, ID 13, con un aclaramiento de irinotecán de 31.046 l/h, aunque solo es ligeramente menor a la media de la población.

Hay estudios en el que la afectación de varios órganos (156, 192), se ha determinado como un factor adverso para la supervivencia y supervivencia libre de progresión, sin embargo en nuestra muestra no se ven diferencias ($p = 0,188$ y $p = 0,701$ respectivamente). También se ha estudiado si el hecho de tener metástasis hepática afecta en la eficacia, demostrándose en un estudio publicado en el año 2000 que determina los factores que influyen tanto en la eficacia como en la toxicidad del irinotecán, que la afectación hepática es un factor de riesgo para la SLP ($p = 0,02$). Pero en nuestra muestra aunque sí que se observa una tendencia a la significación estadística, esta diferencia no llega a ser significativa ($p = 0,076$). Por el contrario cuando analizamos los pacientes con colestasis, que en la mayoría de los casos es reflejo de una afectación hepática, sí que vemos diferencias: SVM 14,21 vs. 27,54 meses ($p = 0,002$) y la SLP, 7,29 vs. 10,64 meses ($p = 0,036$) en los pacientes con y sin colestasis respectivamente.

Hay estudios en los que se obtiene un menor índice de glucuronización del SN-38 en los pacientes que tienen la función hepática alterada (201), sin embargo en nuestra muestra el área bajo la curva del SN-38G ajustado por la dosis no difiere entre ambos grupos ($p = 0,792$) en los pacientes con colestasis y sin ella respectivamente. En el análisis del aclaramiento de irinotecán de los pacientes con y sin colestasis no se ven diferencias, 31,06 vs. 31,52 l/h ($p = 0,407$); esto es contrario a los datos de algunos estudios, como uno publicado en 2002 (179), en el que agrupaba a los pacientes según sus niveles de bilirrubina basal y observó que a medida que aumentaban los valores de la GGT y de la FA, disminuía el aclaramiento de irinotecán.

Las alteraciones en la hematimetría basal pueden ser secundarias a tratamientos previos, o por la propia enfermedad, y en ocasiones por morbilidad asociada que presenta el paciente. De los distintos parámetros el más estudiado ha sido la anemia, que como hemos visto en nuestra población es la alteración más frecuente, presente en el 67,24% de los pacientes (G1: 94,87% y G2: 5,12%).

La mayoría de estudios identifican la anemia como factor de riesgo para el potencial desarrollo de toxicidad. Un estudio retrospectivo de 140 pacientes (117) que habían participado en el estudio Nordic, analizó la relación entre la toxicidad y el genotipo, pero a su vez describieron un aumento del riesgo de toxicidad en los pacientes con hemoglobina (Hb) basal disminuida ($p = 0,015$). Esto es acorde con lo obtenido en nuestra población, ya que los pacientes con anemia basal presentan una incidencia de la plaquetopenia estadísticamente superior ($p = 0,036$) y entre las toxicidades no hematológicas, destaca mayor diarrea, 57,14% en el primer grupo frente al 26,08% en el grupo sin anemia ($p = 0,020$), y astenia 48,57 vs. 21,73% ($p = 0,039$), respectivamente. Otro estudio (192) que pretendía identificar factores pronóstico para la respuesta tumoral, supervivencia libre de progresión y toxicidad, observó que la anemia basal era un factor de riesgo para el desarrollo de neutropenia G3-4 ($p < 0,001$), sin embargo, en nuestra muestra la incidencia de neutropenia en el colectivo con y sin anemia es similar, 22,85 y 21,73% respectivamente ($p = 0,920$); en este estudio también vieron que la leucopenia era un factor de riesgo para el desarrollo de diarrea G3-4 ($p = 0,014$), otro hecho que tampoco está presente en nuestra muestra, en la que el 50% de los pacientes con leucopenia basal presentan diarrea G1-2, frente al 56,52% en el grupo sin leucopenia ($p = 0,686$).

En un estudio farmacogenético y farmacodinámico (197), vieron una correlación significativa entre el área bajo la curva del SN-38 y los leucocitos y granulocitos basales ($p = 0,004$), pero en nuestra muestra no vemos ninguna relación ni con los leucocitos ($p = 0,291$), ni con los granulocitos ($p = 0,552$), aunque esta comparación está limitada, ya que solo 4 de nuestros pacientes presentan neutropenia basal y 12 leucopenia. Pero sí que vemos que los pacientes con leucopenia basal tienen un mayor índice biliar (IB) ajustado por la dosis ($p = 0,051$), lo cual apoya la idea mencionada en algunos estudios de que una parte del SN-38 plasmático se origina en las células sanguíneas nucleadas.

En cuanto a la eficacia, son varios los estudios que obtienen peores resultados en los pacientes con anemia basal (156), lo mismo que vemos en nuestra población, en la que la supervivencia mediana es de 18,97 y 27,91 meses en los individuos con y sin anemia basal respectivamente ($p = 0,051$). La diferencia es aún mayor en la supervivencia libre de progresión (gráfico 38), 7,53 meses en el grupo con anemia, frente a 11,40 meses en el otro grupo ($p = 0,011$). Esto también se ha visto en el estudio previamente comentado que identifica factores pronóstico (192), en el que se observó que la neutropenia no era un parámetro que influyera significativamente en la SLP ($p = 0,065$), como ocurre en nuestra muestra, 5,51 meses en los pacientes con neutropenia frente a 9,41 meses en los que no ($p = 0,103$); pero sí que se vio relación con la anemia ($p = 0,011$) la cual también influía en la tasa de control de la enfermedad ($p = 0,026$). Pero en nuestra población no hay significación en la tasa de control de enfermedad, 100 vs. 83,33% en los que tienen anemia y los que no respectivamente ($p = 0,374$).

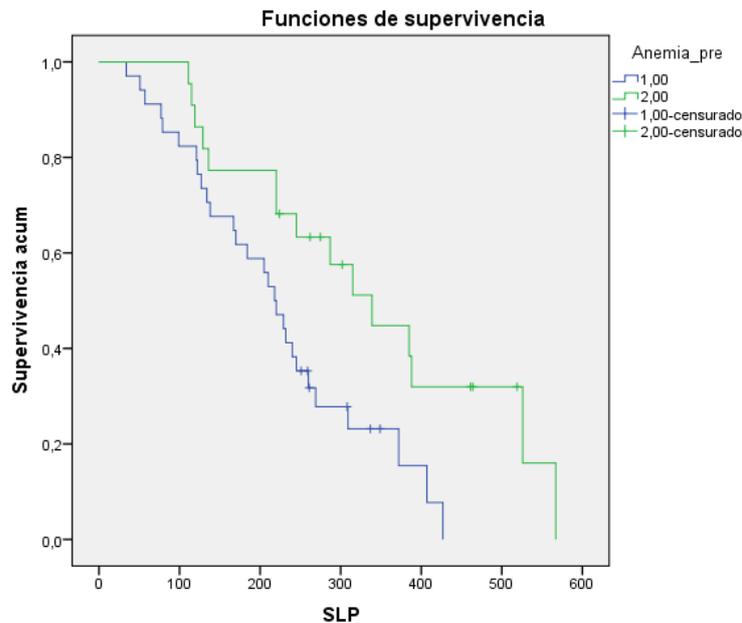


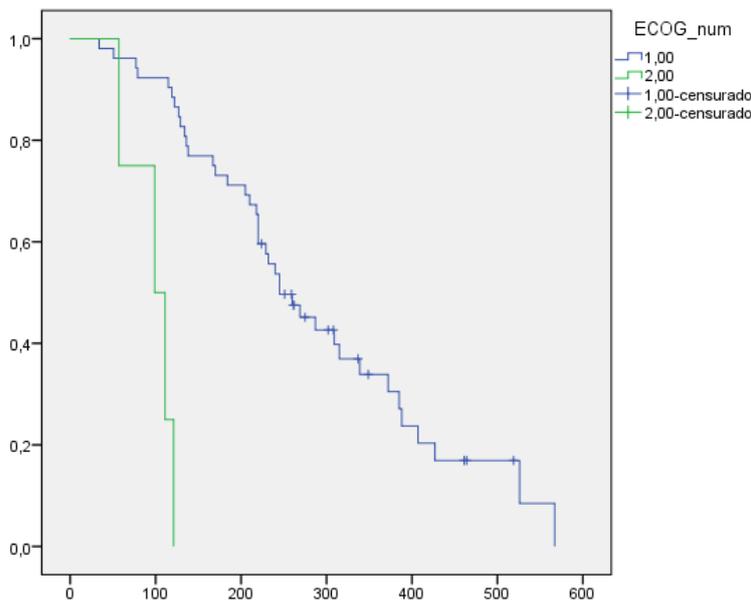
Gráfico 38: curvas de SLP en pacientes con y sin anemia basal.

El estado general del paciente es fundamental a la hora de decidir que tratamiento aplicar, o si precisa disminución de dosis o más medicación concomitante, etc. La mayoría de los ensayos clínicos establecen el PS 2 como máximo para poder participar en ellos, por lo que como ocurre con otras características basales ya comentadas, cuando nos encontramos ante un paciente con PS 3 debemos de extrapolar datos de esos resultados para poder aplicar el tratamiento. Por otro lado es verdad que la mayoría de las veces estos pacientes no suelen ser candidatos a quimioterapia, pero como en todo existen excepciones; por ejemplo podemos encontrarnos ante un paciente joven que debuta con gran carga tumoral que le condiciona un mal PS o que presenta dolor secundario a la enfermedad en el que si la quimioterapia hace efecto, este PS puede mejorar en el primer o segundo ciclo. En nuestra muestra solo un paciente presenta PS 3, y es casualmente uno de los más jóvenes, ID 24 con 40 años. Solo cuatro de nuestros pacientes presentan PS 2-3, por lo que no se pueden extraer conclusiones de los resultados, y tampoco se pueden comparar con lo publicado.

Normalmente un mal estado general suele ir acompañado de otras alteraciones basales, sin embargo en nuestra muestra no existen diferencias entre los pacientes con PS 0-1 y los que lo tienen peor.

Son varios los estudios que analizan los distintos regímenes de irinotecán y la toxicidad según el PS. Se ha visto que la diarrea es más frecuente durante el primer ciclo de tratamiento con irinotecán trisemanal en aquellos pacientes con $PS \geq 1$ ($p = 0,0004$) (192) y con el bisemanal predomina una disminución en la serie blanca (193). Esto no lo podemos extrapolar a nuestra población, porque aparte de que solo cuatro individuos tienen $PS > 1$, solo 2 individuos presentan diarrea, y de estos, uno, ID 13, es analizado en el primer ciclo, pero el otro, ID 50 es analizado en el cuarto ciclo. La relación entre el $PS \geq 1$ y la neutropenia, también se ha encontrado en un análisis combinado de 2 estudios italianos (194). Sin embargo en otro estudio publicado en 2004 (176), al igual que ocurre en nuestra muestra, no se observaron diferencias en la toxicidad; valoraron la diarrea y/o neutropenia y/o neutropenia febril (NF) y/o infección y/o náuseas y/o vómitos G3-4, de los pacientes con PS 0-1 y los que tenían peor PS, 39,3% y 41,5% respectivamente ($p = 0,793$).

En lo que sí que la mayoría de los estudios coinciden es en la relación entre el PS y la eficacia del tratamiento. En un estudio que pretendía identificar factores pronóstico de respuesta, supervivencia libre de progresión y toxicidad, se ha visto (192), que el PS ≥ 2 era un factor de riesgo para la supervivencia libre de progresión ($p = 0,014$). Esto concuerda con lo obtenido en nuestra población en la que los pacientes con PS 0-1 tienen una SLP (gráfica 39) de 9,65 meses, frente a 3,23 meses aquellos con PS 2-3 ($p = 0,0001$). Diversos estudios (156) coinciden también al estudiar la supervivencia global; en un estudio multicéntrico fase II (174) en el que valoraron dos dosis distintas de irinotecán (100 vs. 125 mg/m² semanal) observaron que los pacientes con mejor PS vivían más, 13 vs. 7,7 meses ($p = 0,0002$). Esto mismo hemos visto en nuestra población, los pacientes con mejor PS tienen una SVM de 23,94 meses, frente a solo 6,15 meses de los pacientes con PS >1 ($p = 0,0001$).



Gráfica 39: SLP según PS
(PS 0-1 vs. 2-3).

En nuestra población no hay diferencias en el estudio farmacocinético entre ambas cohortes, y son pocos los estudios que lo han analizado. Un estudio publicado en 2002 que pretendía validar un modelo farmacocinético para el irinotecán y sus metabolitos obtuvo una disminución del aclaramiento del irinotecán del 33% en aquellos pacientes con PS 2, comparado con los que presentaban PS 0-1 (178), pero en nuestra muestra no hay diferencias, ($p = 0,773$).

El deterioro de la función renal es un problema añadido en muchos pacientes, y en ocasiones impide el poder administrar algunos tratamientos. Además, suelen ser pacientes poli-tratados y con comorbilidad. También se ha visto que la incidencia de neoplasias es mayor en pacientes trasplantados, hecho cada vez más común en nuestra sociedad, habitualmente monorrenos y con cierto grado de insuficiencia renal. El metabolismo del irinotecán es mayormente hepático, pero como ya hemos comentado, una pequeña fracción se excreta vía urinaria.

Se ha estudiado sobre todo su influencia en la farmacocinética, pero con resultados contradictorios entre los distintos autores, en parte debido al pequeño número de pacientes analizados y porque es una población heterogénea, ya que abarca desde aquellos con una insuficiencia renal (IR) leve, a pacientes en diálisis. En una comunicación de tres pacientes en diálisis publicada en 2011 (199), vieron una concentración plasmática de SN-38 mayor ($p =$

0,025). Esto mismo se observó en un estudio de 187 pacientes tratados con irinotecán en régimen trisemanal en los pacientes con aclaramiento de creatinina (Cr.) <20 ml/min (200) y vieron que aquellos con aclaramiento Cr. 35-66ml/min tenían un aclaramiento menor, 28,5 vs. 39,91 l/h ($p = 0,02$) pero sin diferencias en el aclaramiento de SN-38 y el de SN-38G. Sin embargo, en nuestra muestra no existen diferencias, el área bajo la curva del SN-38 en el grupo con el filtrado glomerular disminuido es de 0,36 mg*h/l frente a 0,35 mg*h/l en el otro grupo; pero cuando solo analizamos a los 2 individuos con creatinina elevada, sí que se observa una diferencia significativa ($p = 0,025$). El aclaramiento de irinotecán sí que es menor en nuestros pacientes con filtrado glomerular disminuido, 29,18 vs. 31,43 l/h, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa, pero su valor es similar al estudio previamente comentado.

En otro estudio que pretendía identificar los factores que afectan a la farmacocinética del irinotecán (177), encontraron una relación significativa entre el área bajo la curva del irinotecán y el aclaramiento de creatinina ($p = 0,024$), pero no con el área bajo la curva del SN-38 ($p = 0,779$). En nuestra población, como ocurre con aclaramiento del irinotecán, sí que el ABC del irinotecán es menor en los pacientes con insuficiencia renal, 8,63 vs. 9,65 mg*h/l, pero esta diferencia no es significativa ($p = 0,549$). En otro estudio con 49 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en el que intentaron establecer una relación entre factores genéticos y no genéticos con la farmacocinética vieron que el área bajo la curva del SN-38G se correlacionaba con los niveles de creatinina (197), pero en nuestra población no existe ninguna relación.

También se ha estudiado si la insuficiencia renal implica mayor riesgo de toxicidad. En el estudio de 455 pacientes que habían participado previamente en el ensayos fase II (192), se vio que los pacientes con valores altos de creatinina presentaban mayor riesgo diarrea G3-4 ($p = 0,0001$); esto también ocurre en nuestra muestra, teniendo en cuenta todos los grados de diarrea, presentan diarrea el 85,71% de los pacientes con insuficiencia renal, frente al 39,21% en los que tienen el aclaramiento normal ($p = 0,020$). En el estudio previamente comentado de 187 pacientes (200) observaron que los pacientes con aclaramiento de creatinina de 35-66 ml/min tenían un riesgo 4 veces mayor de presentar neutropenia G3-4, 58 vs. 14% ($p < 0,001$) sin embargo en nuestra población no se ven diferencias ni en la neutropenia ni en ningún otro parámetro hematológico. Pero hay otros estudios que no encuentran ninguna relación entre la insuficiencia renal y la toxicidad, ni la farmacocinética del irinotecán (195).

La albumina (ALB) y la $\alpha 1$ glicoproteína ácida (AGA) son las proteínas de unión a fármacos más importantes. La concentración plasmática de la albumina es mucho mayor que la de la $\alpha 1$ glicoproteína ácida, pero la concentración de ambas puede fluctuar según el estado de la enfermedad del individuo, comorbilidades, etc. La $\alpha 1$ glicoproteína ácida como reactante de fase aguda aumenta de modo específico en procesos inflamatorios y neoplásicos (245).

La albumina ha sido más estudiada en diversos estudios y la hemos comentado con más detalle previamente. La importancia de estudiar estas proteínas, radica en que el 30-68% del irinotecán se une a proteínas y el 90% del SN-38. Como solo tres de nuestros individuos tienen la albumina disminuida, no se puede comparar con el resto de la población, pero solo uno de estos 3 individuos tienen el área bajo la curva del irinotecán menor a la media, frente al 47,27% del resto de la población y lo mismo ocurre con el área bajo la curva del SN-38, un individuo entre los 3 con hipoalbuminemia frente al 52,72% en el resto. Sin embargo, entre los pacientes con niveles de $\alpha 1$ glicoproteína ácida menor a la media de la población, el 55,88% de ellos tienen el área bajo la curva del irinotecán menor a la media, frente al 33,33% del resto de la población, y lo mismo ocurre con el área bajo la curva del SN-38, 58,82% con valores de la $\alpha 1$ glicoproteína ácida menores lo tienen menor a la media, frente al 41,66%. Estos datos nos pueden orientar a

que al menos en la muestra, la albumina juega un papel más importante a la hora de unirse tanto al irinotecán como al SN-38, pero estos resultados pueden deberse a que solo tres individuos la tienen disminuida.

La hipoalbuminemia es una manifestación común de enfermedades como la insuficiencia renal, estado postquirúrgico, así como en estados de desnutrición entre otras. Sin embargo en nuestra muestra, solo tres individuos presentan hipoalbuminemia en el momento del estudio. Ninguno de ellos presenta insuficiencia renal que la justifique; dos de ellos, ID22 y 30 tienen el área de superficie corporal disminuida; e ID 1 y 33 presenta alguna comorbilidad que si puede justificar en parte la hipoalbuminemia. ID 22, que es el que más disminuida tiene la albumina, está siendo analizado en una línea de tratamiento más avanzada para enfermedad metastásica, lo cual puede ser una explicación del estado de hipoalbuminemia.

Sin embargo cuando medimos la $\alpha 1$ glicoproteína ácida en estos tres individuos, todos tienen una concentración mayor a la media de la población general, esto es reflejo de su carácter de reactante de fase aguda. La media de nuestra población es de 92,22 g/dl, similar a las cifras descritas en la literatura (94). En el análisis farmacocinético hay que destacar que entre los pacientes con cifras mayores de $\alpha 1$ glicoproteína ácida, hay más individuos que presentan el área bajo la curva de irinotecán mayor a la media de la población, diferencia que tiende a la significación estadística, pero tras ajustarlo por la dosis ya no hay diferencias. Lo mismo ocurre con el índice biliar. Esto puede justificarse porque nosotros medimos el fármaco total, por lo que al haber mayor cantidad de $\alpha 1$ glicoproteína ácida, también es más el fármaco que puede unirse a estas proteínas.

En nuestra muestra tanto la supervivencia como supervivencia libre de progresión son estadísticamente mayores en el grupo con valores de $\alpha 1$ glicoproteína ácida menores, y teniendo en cuenta que la $\alpha 1$ glicoproteína ácida como reactante de fase aguda se eleva en las neoplasias, el que los pacientes con valores más altos tengan menor SVM, 28,89 vs. 14,52 meses ($p = 0,0001$) y SLP, 11,06 vs. 7,04 meses ($p = 0,008$), puede ser secundario a que tengan mayor volumen de enfermedad.

6.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Tanto la radioterapia como la quimioterapia pueden provocar toxicidad residual que pueden influir en el estado general del individuo, así como en la tolerabilidad del tratamiento posterior. A esto hay que añadir que muchos pacientes también han sido sometidos a cirugía previa lo cual también puede dejar secuelas. Es importante identificar la toxicidad secundaria a otros tratamientos que presenta cada paciente, para no atribuirla al tratamiento actual, y para seleccionar en la medida de lo posible aquel fármaco que no agrave esta toxicidad residual. En el caso del cáncer colorrectal los pacientes que han recibido quimioterapia previa han sido regímenes basados en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, y algún anticuerpo. Esta quimioterapia previa a parte de disminuir la reserva de la médula ósea, a nivel hematológico puede dejar plaquetopenia y anemias mantenidas. Otras toxicidades potenciales del 5-FU son la diarrea y la mucositis, pero no suelen quedar permanentes, pero sí que pueden afectar a la subjetividad del paciente y al miedo del mismo a volverlas a presentar. Por otro lado está la radioterapia, que la han recibido muchos de los pacientes que tienen el tumor primario a nivel

rectal, y una de las toxicidades más habituales es la diarrea residual secundaria a rectitis actínica. La cirugía previa puede ser responsable de una diarrea e incontinencia mantenidas.

Todos estos factores pueden influir en el tratamiento posterior, y en nuestro caso lo más temido es la diarrea, ya que es una de las toxicidades limitantes de dosis del irinotecán, a parte la toxicidad hematológica. Es por esto que la administración de radioterapia pélvica previa se ha analizado en muchos estudios, con resultados contradictorios entre ellos. En un estudio publicado en el año 2000 (192), que analizaba factores pronóstico de respuesta, de supervivencia libre de progresión y de toxicidad en 455 pacientes con diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico en progresión a 5-FU, tratados con irinotecán en monoterapia, se vio que la radioterapia pélvica previa, entre otros, era un factor de riesgo para el desarrollo de diarrea tardía G3-4 ($p = 0,046$). Sin embargo, en nuestra muestra aunque la diarrea sí que es más frecuente en los pacientes radiados, la diferencia no es significativa, 50 vs. 43,47% ($p = 0,686$); además los individuos del grupo que no han recibido radioterapia previa presentan mayor grado de diarrea: G1: 33,33 vs. 21,73%; G2: 16,66 vs. 19,56%; G3: 0 vs. 2,17%, pacientes radiados y no radiados respectivamente. Nuestros resultados concuerdan con los de otros estudios, como el de un análisis (176) realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que estudiaba la toxicidad y supervivencia según la edad, el PS, el sexo y la administración de radioterapia previa, y no vieron relación entre la administración de radioterapia pélvica previa y el desarrollo de diarrea ($p = 0,0921$). En este estudio detallaban las toxicidades G3-4 presentadas en la población con y sin radiación previa, y no vieron grades diferencias entre ambos grupos, siendo lo más frecuente la diarrea (24% en los pacientes con radioterapia previa y 14% en los que no), la neutropenia y la astenia. Sin embargo, en nuestra muestra no hay toxicidades G4 y las únicas toxicidades G3 son un 2,17% de diarrea en pacientes que no habían recibido radioterapia previa, y 8,33% de astenia G3 en los que habían sido radiados previamente, incidencias mucho menores a las reportadas en este estudio. Esto mismo se ve un estudio fase I, en el que analizaban 4 cohortes de pacientes, con tumores sólidos o linfomas candidatos a irinotecán; una de las cohortes estaba formada por pacientes que habían recibido radioterapia previa, que iniciaban el tratamiento con dosis inicial de 145 - 225 mg/m² trisemanal, y en estos, no vieron un aumento del riesgo de desarrollar toxicidad (195).

Otro estudio fase I (196) usaba una dosis máxima de 290 mg/m² trisemanal para los pacientes que habían recibido radioterapia previa (320 mg/m² para los que no) con tumores sólidos. Esto era porque a dosis de 290 y 320 mg/m², 2 pacientes experimentaron diarrea G4, tres de cinco pacientes presentaron neutropenia G4, y los vómitos fueron la toxicidad limitante de dosis en un paciente que lo recibió a dosis de 290 mg/m² y en otro a 320 mg/m². Esta frecuencia de toxicidades no las podemos comparar con las observadas en nuestra población, ya que las dosis son muy distintas.

En este estudio también realizaron el análisis farmacocinético, pero de todos los pacientes conjuntamente, y vieron correlación entre el área bajo la curva del irinotecán y los vómitos, entre el área bajo la curva del SN-38 con los vómitos, náuseas y neutropenia y entre el área bajo la curva del SN38-G y la neutropenia. Pero en nuestro estudio no observamos ninguna de estas relaciones comentadas. Así, a 290 mg/m² que es la dosis que establecieron como máxima en los pacientes que habían recibido radioterapia previa, el área bajo la curva del irinotecán era de 22270 ± 5882 ng/ml*h, mayor a la de nuestra población 9.04 mg*h/l, el aclaramiento de irinotecán de $12,1 \pm 6,8$ l/h/m², menor a la nuestra, $28,93$ l/h, el área bajo la curva del SN-38 de 797 ± 407 ng/ml*h, similar a la nuestra $0,35$ mg*h/l, y el área bajo la curva de SN3-8G de 2421 ± 1347 ng/ml*h, similar a la nuestra, $2,64$ µg*h/l.

En el estudio comentado previamente no se vio que la radioterapia influyera en el perfil farmacocinético del irinotecán (195) lo cual concuerda con lo observado en nuestra población. El aclaramiento de irinotecán en los pacientes radiados previamente era de 17,3 l/h, inferior a lo observado en nuestra cohorte de pacientes radiados, 28,93 /h, lo cual puede ser porque la dosis administrada es distinta, y también porque en nuestro caso se administra en régimen de poliquimioterapia.

6.4 GENOTIPO

Son muchos los estudios que han intentado relacionar el genotipo del gen UGT1A1 tanto con la toxicidad como con la efectividad del irinotecán. Hay que tener en cuenta que muchos de ellos se han relacionado en población asiática debido a las diferencias demográficas que hay en la frecuencia de los distintos genotipos y la sensibilidad que ha demostrado esta población al irinotecán en diversos tumores.

La enzima UGT1A1 es fundamental en el metabolismo del irinotecán y de la bilirrubina, por eso se ha analizado en muchas ocasiones la probable relación entre la bilirrubina basal con la toxicidad y efectividad de este fármaco.

La frecuencia de los alelos varía según la población, y esta descrito que en la población caucásica la frecuencia del UGT1A1*28 es del 26 - 31% (135), pero en nuestra muestra la frecuencia de homocigotos para el alelo *28 es algo menor, del 13,79%.

Son varios los estudios que demuestran una relación entre el genotipo UGT1A1*28 y la toxicidad, tanto con la diarrea como con la neutropenia (99, 107, 117, 141-144). El primero en estudiarlo y encontrar una relación fue Ando et al. (107). También en un estudio español (182), vieron que la reducción en el recuento absoluto de neutrófilos tras el primer ciclo de tratamiento fue un 37,90% superior en los pacientes con el alelo *28. Sin embargo en nuestra población existen diferencias respecto a esta conclusiones: la incidencia de neutropenia tras el ciclo, incluso es mayor en los pacientes homocigotos *1/1 (36%), que en los heterocigotos *1/28 (16%) y en los homocigotos *28/28 (25%), pero esta diferencia no es significativa ($p = 0,217$). Tampoco cuando analizamos los que tienen algún alelo *28 frente a los que no ($p = 0,375$). Esta diferencia respecto a la literatura, se acentúa aún más si tenemos en cuenta que basalmente los pacientes homocigotos *28/28 presentan mayor incidencia de neutropenia, aunque esto está sesgado porque no todos son analizados en la misma línea de tratamiento. Otros estudios solo han encontrado relación con la toxicidad hematológica según la dosis (147), dosis medias y altas de irinotecán, pero esa distinción no podemos realizarla en nuestra cohorte.

En el caso de la diarrea, la otra toxicidad limitante de dosis, hay estudios que relacionan el genotipo con la aparición de la misma independientemente de la dosis de irinotecán (143, 144), pero otros solo cuando se utiliza a dosis altas (146). En nuestra población, aunque la diferencia no es significativa, sí que se observa que la frecuencia es algo superior en los homocigotos *28/28, 50%, frente al 40% de los homocigotos *1/1 y el 48% en los heterocigotos. Tampoco la diferencia es significativa cuando analizamos los homocigotos *1/1 frente a aquellos con algún alelo *28 ($p = 0,520$). Además, el máximo grado de diarrea presentado en los homocigotos *28/28 es G2, mientras que en los otros dos grupos, existe un 4% de individuos en cada uno, que presenta diarrea G3.

La falta de asociación entre el genotipo y la toxicidad de nuestra muestra concuerda con otros estudios, como es el estudio MRC FOCUS (125), en el que no se encontró ninguna relación entre la administración de irinotecán a los pacientes con distintos genotipos y la aparición de toxicidad.

Se ha descrito una relación inversa entre el número de repeticiones de timidina- adenosina (TA) y la glucuronización del SN-38 (97, 141); esto concuerda con lo observado en nuestra población, en la que vemos una diferencia significativa, presentando los pacientes con el genotipo UGT1A1*28/28 mayor área bajo la curva del SN-38G ajustado por la dosis, 2,98 mg*h/l frente a 2,56 mg*h/l en los heterocigotos y 2,37 mg*h/l en los homocigotos *1/1 mg*h/l ($p = 0,048$). Cuando analizamos los homocigotos*28 frente al resto, la diferencia es aún mayor, aunque continua sin alcanzar la significación estadística, 2,47 vs. 2,98 mg*h/l ($p = 0,233$). Nuestros resultados concuerdan con los publicados en 2013 en un estudio con una población de pacientes con distinta localización tumoral, que analizaba la influencia de los polimorfismos genéticos, y vieron que en los pacientes con algún alelo*28, a medida que aumenta el área bajo la curva del SN-38, disminuía su aclaramiento (182); en este último estudio comentado también vieron que el índice biliar (IB) era mayor en los pacientes que presentaban algún alelo *28, lo cual no se refleja en nuestra muestra.

También se ha estudiado la relación de este genotipo y la eficacia con datos contradictorios. Un estudio prospectivo llevado a cabo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico encontró una relación con la tasa de respuesta y el riesgo de progresión, pero no con la supervivencia (142). Otro, publicado en el año 2004 (143), sí que obtuvo una tendencia no significativa en la supervivencia, siendo esta mejor en aquellos que no tenían el genotipo UGT1A1*28. Sin embargo, en nuestra población la tasa de control de enfermedad es menor en los pacientes con genotipo UGT1A1*28/28, 86 vs. 75%, aunque esta diferencia no es significativa ($p = 0,425$). La SVM también es menor, tanto cuando analizamos los homocigotos *28 con el resto de población, 24,55 vs. 11,19 meses ($p = 0,014$), como cuando analizamos los 3 genotipos por separado, 22,32 vs. 26,94 vs. 11,19 meses ($p = 0,028$), UGT1A1*1/1, *1/28 y *28/28 respectivamente. Lo mismo ocurre con la supervivencia libre de progresión, que es de 5,89 meses en los pacientes con genotipo UGT1A1*28/28 frente a 9,76 meses en el resto de la población ($p = 0,024$); esta diferencia persiste cuando estudiamos por separado los 3 genotipos, 8,54 vs. 10,92 vs. 5,84 meses ($p = 0,022$).

6.5 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

Son múltiples los estudios que se centran en el análisis farmacocinético del irinotecán debido a su complejo metabolismo. Es difícil establecer comparaciones entre ellos, ya que son realizados en poblaciones muy heterogéneas y en las que usan diferentes regímenes de quimioterapia, distintos esquema de irinotecán en monoterapia o bien dentro de un régimen de poliquimioterapia, y en general se tratan de estudio antiguos.

Muchos de los estudios han relacionado tanto el área bajo la curva (ABC) del irinotecán como el área bajo la curva del SN-38 con la diarrea (193, 246). Pero otros (247), solo con el área bajo la curva del irinotecán. En nuestra población, como en este último estudio comentado, sí que existe una relación entre el área bajo la curva del irinotecán y la diarrea, pero en nuestro caso la diarrea es más frecuente en los pacientes del grupo que tiene el ABC menor a la media de la

población, 59,25 vs. 39,25% ($p = 0,039$) y tras ajustarlo por la dosis se mantiene esta diferencia, 60 vs. 28,57% ($p = 0,016$). Pero no encontramos ninguna relación con el área bajo la curva del SN-38.

También algunos han relacionado el índice biliar (IB) con la diarrea (201), pero ha sido debatido por otros que no han visto ninguna relación (248). En nuestra población no hemos encontrado relación entre el IB y la incidencia de diarrea; en el análisis de este parámetro únicamente hemos encontrado una relación estadísticamente significativa con la incidencia de anorexia ($p = 0,006$).

En otro estudio publicado en el 2002 (161) vieron que tanto los valores del área bajo la curva del irinotecán ($p < 0,05$) como los del área bajo la curva del SN-38G ($p < 0,01$) eran predictores del riesgo de diarrea, por el contrario no encontraron ninguna relación con el ABC SN-38 ni con el índice biliar. Como ya hemos comentado, nosotros también vemos una relación entre el área bajo la curva del irinotecán y la diarrea, y como en este estudio también con el área bajo la curva del SN-38G ajustado por la dosis; vemos que la diarrea es estadísticamente superior en aquellos con valores mayores, 30,30 vs. 64% ($p = 0,011$).

Este último estudio comentado permite la inclusión de todo tipo de tumores sólidos, pero predominan los pacientes con cáncer colorrectal, el 63,30% del total, por lo que podemos establecer algunas relaciones con nuestra población: el valor del aclaramiento del irinotecán era similar al obtenido en nuestro estudio, 31,6 l/h frente a 31,16 l/h en nuestra población, pero la media del aclaramiento de SN-38 era ligeramente menor a la nuestra 712 vs. 994,80 l/h.

Con la intención de facilitar la obtención de muestras, en 2006, se publicó un estudio (249) en el que vieron una alta correlación entre los datos farmacocinéticos obtenidos a partir de una muestra sanguínea y una muestra de saliva. Además, vieron una relación significativa entre el aclaramiento de irinotecán y la edad ($p = 0,0095$), hecho que no se da en nuestra población, en la que los ancianos tienen un aclaramiento de 30,25 l/h, frente a 32,89 l/h en los menores de 70 años ($p = 0,586$); y el V1 lo relacionaron con el peso ($p = 0,0085$), lo que tampoco vemos en nuestra población cuando lo analizamos con el área de superficie corporal ($p = 0,817$). Tanto de los datos obtenidos de la saliva como de los sanguíneos, establecieron una relación entre el área bajo la curva del irinotecán y el ABC del SN-38 con la disminución de neutrófilos tras el ciclo; en nuestra población no encontramos relación con el área bajo la curva del irinotecán, pero sí con el área bajo la curva del SN-38 y la neutropenia posterior que es mayor en aquellos con valores mayores de ABC de SN-38, 14,63 vs. 41,17% ($p = 0,027$), y también con la leucopenia posterior, 24,39 vs. 52,94% ($p = 0,035$), dato que no exponen en el estudio que estamos comentando. Obtenían un aclaramiento de irinotecán algo menor al que nosotros hemos obtenido, CL irinotecán 22,20 l/h, pero el aclaramiento de SN-38 es similar al de nuestra población, 901 l/h.

6.6 PACIENTES SIN TOXICIDAD

Hemos seleccionado ocho individuos que o no presentan toxicidad tras el ciclo o esta es mínima. Como ya se han descrito previamente, son ID 2,4, 9, 10, 20, 27, 40 y 46. A continuación describiremos factores comunes entre ellos y analizaremos si son acordes con lo publicado hasta el momento.

Los 8 individuos presentan ECOG 0-1, que coincide con lo publicado (1, 2, 3) en que presentan menor toxicidad y también que en ellos la eficacia es mayor (4, 5), como queda reflejado en 7 de los pacientes (menos ID 20), que tienen una supervivencia mayor a la media de la población.

Solo ID 40 es mujer, y es la única que presenta náuseas G1. Todos los pacientes tienen menos de 70 años; la edad media de los ocho es de 60 años [55 años (ID 27)- 66 años (ID 9 y 46)], que es menor a la media de nuestra población; esto concuerda con lo reflejado en la literatura de que los jóvenes tienen menos riesgo de presentar toxicidad (6, 7), aunque otros estudios como el de Chau et al (8), no encontraron diferencias significativas.

También hay que destacar que siete individuos de esta selección están diagnosticados de cáncer de colon, solo ID 9 presenta el tumor primario a nivel rectal. Todos menos ID 10 habían sido sometidos a resección del tumor primario.

Todos presentan afectación visceral, lo cual no implica menor eficacia del tratamiento como se reporta en la literatura (14, 15). El perfil hepático es totalmente normal en ID 9 y 46; ID 10 es el único que tiene algún grado de afectación mayor a 1 (GGT G1), mientras que el resto de los individuos presenta GGT G11 y/o FA G1. ID 27 y 40 presentan patrón de colestasis disociada.

En cuanto al perfil hematológico previo al ciclo del análisis todos lo tienen normal, salvo ID 27, que presenta anemia G1 (Hb 13.7 g/dl). La anemia como factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad ha sido descrito en varios estudios (9, 10) y también que los pacientes que la presentan tienen menor supervivencia (11) y SLP, lo cual concuerda con esta selección de pacientes, salvo ID 20, que a pesar de no presentar ninguna alteración hematológica tienen menor SVM y SLP que la media de la población.

Estos individuos también destacan porque apenas presentan alguna alteración basal. Sobre todo hay que mencionar a ID 10, que presenta hiperbilirrubinemia G1, que normaliza tras el ciclo. El área de superficie corporal está disminuido en 3 individuos, ID 4 con 1.88 m², ID 27 con 1.66 m² e ID 46, con 1.86 m². Esto refleja que son pacientes muy selectos y que carecen de factores de riesgo descritos para el desarrollo de toxicidad, como es el hecho de que ninguno presenta insuficiencia renal (12), ni hipoalbuminemia, y solo ID 27 es fumador (13). Por otro lado es llamativo que los 8 individuos presentan uno o los dos marcadores tumorales específicos de digestivo elevados previo al análisis.

El 50% de estos son analizados en primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica y 6 en el primer ciclo de la línea correspondiente. Es muy importante destacar que todos reciben el irinotecán a dosis de 180 mg/m², sin precisar disminución de dosis.

Ninguno de estos individuos tienen el genotipo UG1A1*28/28, lo cual puede favorecer el que no presenten toxicidad y que en general la eficacia del tratamiento en ellos sea alta (16, 17, 18).

En el estudio farmacocinético hay que destacar que el aclaramiento del SN-38 es mayor a la media de la población en todos menos en ID 10 y 46, pero esto no implica que presenten diferencias en la toxicidad ni en la eficacia. Todos salvo ID 40 tienen el área bajo la curva del SN-38G/dosis menor a la media de la población general.

7 CONCLUSIONES

1. La dosis de irinotecán dentro del régimen de FOLFIRI no debe ser una dosis estándar, sino que debe de individualizarse según las características clínicas, farmacocinéticas y genotípicas de cada paciente, ya que estas influyen tanto en la toxicidad como en la eficacia del tratamiento.
2. El desarrollo de este modelo farmacocinético poblacional, basado en el modelo preliminar de Poujol y colaboradores, ha permitido calcular unos valores farmacocinéticos y así obtener covariables clínicas que influyen en los mismos, y por consiguiente en la eficacia y toxicidad del tratamiento con FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
3. Con la realización del estudio farmacocinético y farmacodinámico tras el primer ciclo de tratamiento, se podría ajustar la dosis de irinotecán en ciclos posteriores y así evitar la toxicidad potencial. Es necesario definir una dosis individualizada, ya que existe una gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos, influenciada por las características clínicas.
4. Se observa una aparente falta de relación entre variables farmacocinéticas y la eficacia del tratamiento con excepción del aclaramiento de irinotecán cuyo aumento parece relacionado con un mayor control de la enfermedad. No obstante, no se puede asegurar debido al reducido tamaño de la muestra.
5. Parece existir una relación entre algunos parámetros farmacocinéticos y la toxicidad limitante de dosis, como son la diarrea y la neutropenia. En concreto, la diarrea es más frecuente en aquellos pacientes con menor área bajo la curva del irinotecán y también en aquellos con mayor área bajo la curva del SN-38G. La neutropenia es más habitual en los pacientes con mayor área bajo la curva de SN-38.
6. El polimorfismo de la región promotora del gen UGT1A1 no parece estar relacionado con un aumento en la toxicidad pero sí con una disminución de la eficacia y una reducción de la supervivencia global y libre de progresión en los pacientes con el genotipo UGT1A1*28/28.
7. Se han determinado 3 variables clínicas que influyen negativamente en la eficacia del tratamiento: la presencia de anemia basal, un mal estado general del paciente y la disminución de la dosis de irinotecán.
8. Se ha observado que algunas variables clínicas se relacionan con un aumento de la toxicidad. La diarrea en concreto se ha encontrado asociada con pacientes mayores de 70 años, consumo de alcohol, líneas de tratamiento más avanzadas, quimioterapia previa, presencia de colestasis basal y anemia o insuficiencia renal. La neutropenia en cambio se ha relacionado con la localización del tumor primario en el colon y la presencia de comorbilidad basal.

9. Un efecto similar se puede apreciar con algunos parámetros farmacocinéticos. Por ejemplo, una mayor área bajo la curva del metabolito inactivo SN-38G se asocia con diarrea en pacientes mayores de 70 años, en aquellos con peor estado general, en los que recibieron un tratamiento previo de quimioterapia, los que presentaron el tumor primario en el colon, los que mostraron una LDH elevada o los que exhibieron el genotipo UGT1A1*28/28. Sin embargo, una mayor área bajo la curva del metabolito activo SN-38 se relacionó con neutropenia en los pacientes con colestasis basal.

8 BIBLIOGRAFÍA

- 1-Beatrice Mohelnikova-Duchonova, Bohuslav Melichar, Pavel Soucek. FOLFOX/FOLFIRI pharmacogenetics: The call for a personalized approach in colorectal cancer therapy. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(30): 10316-10330.
- 2- Lin F, Marchetti S, Pluim D, et al. Abcc4 together with abcb1 and abcg2 form a robust cooperative drug efflux system that restricts the brain entry of camptothecin analogues. *Clin Cancer Res.* 2013; 19:2084-2095.
- 3- Shibayama Y, Iwashita Y, Yoshikawa Y, et al. Effect of 5-fluorouracil treatment on SN-38 absorption from intestine in rats. *Biol Pharm Bull.* 2011;34: 1418-1425.
- 4- De Mattia E, Toffoli G, Polesel J, et al. Pharmacogenetics of ABC and SLC transporters in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line FOLFIRI treatment. *Pharmacogenet Genomics.* 2013; 23: 549-557.
- 5- De Jong FA, Scott-Horton TJ, Kroetz DL, et al. Irinotecan-induced diarrhea: functional significance of the polymorphic ABCC2 transporter protein. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81: 42-49.
- 6- Sai K, Saito Y, Maekawa K, et al. Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66: 95-105.
- 7- Wang M, Sun DF, Wang S, et al. Polymorphic expression of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A gene in human colorectal cancer. *PLoS One.* 2013;8: e57045.
- 8- Marcuello E, Páez D, Paré L, et al. A genotype-directed phase I-IV dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil/leucovorin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2011;105: 53-57.
- 9- Dias MM, McKinnon RA, Sorich MJ. Impact of the UGT1A1* 28 allele on response to irinotecan: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2012;13: 889-899.
- 10- Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89: 662-673.
- 11-Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
- 12-Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España, SEOM 2016.
- 13- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1):7-30.
- 14-NIH. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and end Results Program. www.SEER.cancer.gov.
- 15-Eurostat; Statistics Explained, october 2016. www.ec.europa.eu.
- 16-De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
- 17- Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol.* 2015;26: 779-786.
- 18- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014.
- 19- Departamento de Sanidad y Consumo. El cáncer en el País Vasco: Incidencia, Mortalidad, Supervivencia y evolución temporal. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Octubre 2010. 126 pg.
- 20-Pawa, N., Arulampalam, T., Norton, J.D. Screening for colorectal cancer: established and emerging modalities. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 711-722.
- 21-Burt, R.W. Colorectal cancer screening. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010; 26:466-470.
- 22-Gupta, A.K., Brenner, D.E., Turgeon, D.K. Early detection of colon cancer: new tests on the horizon. *Mol. Diagn. Ther.* 2008; 12: 77-85.
- 23-American Cancer Society. Detailed Guide: Colon and Rectum Cancer. 2016. Accessed at www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/DetailedGuide/index.
- 24-Segnan, N., Patnick, J., Von Karsa, L. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening Report on the Implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening (First Report). Publications Office of the European Union, Luxembourg. 2010.
- 25-Zavoral, M., Suchanek, S., Zavada, F., et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol.* 2009; 15:5907-5915.
- 26-E. Altobelli, A. Lattanzi, R. Paduano, et al. Colorectal cancer prevention in Europe: Burden of disease and status of screening programs. *Prev Med.* 2014; 62:132-141.

- 27-Carballo, F., Muñoz-Navas, M. Prevention or cure in times of crisis: the case of screening for colorectal cancer. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2012; 104:537–545.
- 28- Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 778-831.
- 29-Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S, et al. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus 5-fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05. A baseline from which to compare modern adjuvant trials. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:959-66.
- 30- Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ.* 1993; 306:752-5.
- 31-Lucas AS, O'Neil BH, Goldberg RM. A decade of advances in cytotoxic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2011; 10:238-44.
- 32-Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5- fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1987; 5:1559-65.
- 33-Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1407-18.
- 34- Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004; 22:229-37.
- 35-Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179:663-6.
- 36-Machover D, Schwarzenberg L, Goldschmidt E, et al. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-FU combined with high-dose folinic acid: a pilot study. *Cancer Treat Rep.* 1982; 66:1803-7.
- 37-Madajewicz S, Petrelli N, Rustum YM, et al. Phase I-II trial of high-dose calcium leucovorin and 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Cancer Res.* 1984; 44:4667-9.
- 38- Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1989; 7(10):1419-26.
- 39-Bin Q, Li J, Liao C, et al. Oral uracil-tegafur plus leucovorin vs fluorouracil bolus plus leucovorin for advanced colorectal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2011; 13:837-45.
- 40-Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer.* 2004; 90:1190-7.
- 41- Van Cutsem E, Cunningham D, Ten Bokkel Huinink WW, et al. Clinical activity and benefit of irinotecan (CPT-11) in patients with colorectal cancer truly resistant to 5-fluorouracil (5-FU). *Eur J Cancer.* 1999; 35:54–59.
- 42- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343:905-14.
- 43- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicenter randomized trial. *Lancet.* 2000; 355:1041–1047.
- 44- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:23- 30.
- 45-Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell' Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4866-75.
- 46-Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5- fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer.* 2006; 94:798-805.
- 47- Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-

- line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1670-6.
- 48- Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:1609-1618.
- 49- Chiara Cremolini, MD, Fotios Loupakis, PhD, Carlotta Antoniotti, MD, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *The Lancet Oncology* 2015; 16(13):1306–1315.
- 50-Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350:2335-42.
- 51-Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1539-44.
- 52-Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360:1408-17.
- 53-Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011; 29:2011-9.
- 54-Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4697-705.
- 55-Heinemann V, von Weikersthal L, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2014; 15(10):1065-1075.
- 56-Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: a randomized study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) (abstract 3631). *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl).
- 57-Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK (study 20070509): a randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC) (abstract 446). *J Clin Oncol.* 2012; 30(suppl).
- 58-Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371:1007-1016.
- 59-Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14:1208-1215.
- 60-Nasti G, Piccirillo MC, Izzo F, et al. Neoadjuvant FOLFIRI bevacizumab in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer: a phase 2 trial. *Br J Cancer.* 2013; 108:1566-1570.
- 61-Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1830- 1835.
- 62-Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol.* 2015; 26(4):702-8.
- 63-Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer.* 2007; 110:2761-2767.
- 64-Gruenberger T, Arnold D, Rubbia-Brandt L. Pathologic response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and its correlation with survival. *Surg Oncol.* 2012; 21:309- 315.
- 65-Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J SurgOncol.* 2009; 35:515-520.

- 66-Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 601-611.
- 67-Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol.* 2013; 31:1931-1938.
- 68- Venook A, Niedzwiecki D, Lenz H, et al. CALGB/SWOG 80405: analysis of patients undergoing surgery as part of treatment strategy. *Ann Oncol.* 2014; 25:1-41 LBA10.
- 69- Pietrantonio F, Cremolini C, Aprile G, et al. Single- agent Panitumumab in frail elderly patients with advanced RAS and BRAF wild-type colorectal cancer: challenging drug label to light up new hope. *The Oncologist.* 2015; 20(11):1261-5.
- 70-Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14:29-37.
- 71-Tabernero J, Cohn A, Obermannova R, et al. RAISE: a randomized, double-blind, multicenter phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab (RAM) or placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (CRC) progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab (bev), oxaliplatin (α x), and a fluoropyrimidine (fp). *J ClinOncol.* 2015; 33:3s (suppl; abstr 512).
- 72-Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J ClinOncol.* 2012; 30:3499-3506.
- 73-Pericay C., Folprecht G., Saunders M., et al. Phase 2 randomized, noncomparative open-label study of aflibercept and modified FOLFOX6 in the first line treatment of metastatic colorectal cancer (AFFIRM). *Ann Oncol.* 2012; 23(Suppl. 4): iv16, abstract 0024
- 74-Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16:499-508.
- 75-Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14:749- 759.
- 76-Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4706- 4713.
- 77-Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:337-345.
- 78-Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359:1757-1765.
- 79- Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, openlabel, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014; 15:569-579.
- 80-Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381:303-312.
- 81- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N England J Med.* 2015; 372:1909-19.
- 82-Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer-a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006; 24:394-400.
- 83-Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27:5727-5733.
- 84-Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12:642-653.
- 85-Lal R, Dickson J, Cunningham D, et al. A randomized trial comparing defined-duration with continuous irinotecan until disease progression in fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3023-3031.

- 86-Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol.* 2011; 22:1236-1242.
- 87-Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008; 26:2013- 2019.
- 88-Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: Results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol.* 2008; 26:5326-5334.
- 89-Díaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist.* 2012; 17:15-25.
- 90- Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol.* 2015; 26(4):709-714.
- 91-Simkens LH, Van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer, the phase 3 CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *Lancet* 2015; 385(9980):1843-52.
- 92-Arnold D, Graeven U, Lerchenmuller C, et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207). *J Clin Oncol.* 2014; 32:5s (suppl; abstr 3503).
- 93- Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética clínica. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Nopal V. Valverde E (editores). *Farmacia hospitalaria*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002.
- 94-Stephan Schmidt, Daniel Gonzalez, Hatmut Derendorf. Significance of Protein Binding in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010; 99(3):1107-1122.
- 95- Floris A. de Jong, Maja J.A. de Jonge, Jaap Verweij, et al. Role of pharmacogenetics in irinotecan therapy. *Cancer Letters.* 2006; 234:90-106.
- 96- Bellott R, Le Morvan V, Charasson V, et al. Functional study of the 830C>G polymorphism of the human carboxylesterase 2 gene. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 61(3):481-488.
- 97- Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(8):1382-1388.
- 98- Meyerhardt JA, Kwok A, Ratain MJ, et al. Relationship of baseline serum bilirubin to efficacy and toxicity of single-agent irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1439-46.
- 99- Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, et al. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:5151-9.
- 100- Dinmarie Kweekel, Henk-Jan Guchelaar, Hans Gilderblom. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity. *Cancer Treatment Reviews.* 2008; 34:656-669.
- 101-Gupta E, Lestingi TM, Mick R, et al. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res.* 1994; 54(14):3723-5.
- 102- Marsh S, Xiao M, Yu J, et al. Pharmacogenomic assessment of carboxylesterases 1 and 2. *Genomics.* 2004; 84(4):661-668.
- 103- P.D. Senter, K.S. Beam, B. Mixan, et al. Identification and activities of human carboxylesterases for the activation of CPT-11, a clinically approved anticancer drug, *Bioconjug. Chem.* 2001; 12:1074-1080.
- 104- V. Charasson, R. Bellott, D. Meynard, et al. Pharmacogenetics of human carboxylesterase 2, an enzyme involved in the activation of irinotecan into SN-38. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 76:528-535.
- 105- S.R. Kim, T. Nakamura, Y. Saito, et al., Twelve novel single nucleotide polymorphisms in the CES2 gene encoding human carboxylesterase 2 (hCE-2). *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2004; 18: 327-332.
- 106- M.H. Wu, P. Chen, X. Wu, et al., Determination and analysis of single nucleotide polymorphisms and haplotype structure of the human carboxylesterase 2 gene, *Pharmacogenetics.* 2004; 14:595-605.
- 107- Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res.* 2000; 60(24):6921-6926.
- 108- D.F. Kehrler, R.H. Mathijssen, J. Verweij, et al. Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole, *J. Clin. Oncol.* 2002; 20:3122-3129.

- 109- R.H. Mathijssen, R.J. van Alphen, J. Verweij, et al., Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11), *Clin. Cancer Res.* 2001; 7:2182–2194.
- 110- Yano H, Kayukawa S, Iida S, et al. Overexpression of carboxylesterase-2 results in enhanced efficacy of topoisomerase I inhibitor, irinotecan (CPT-11), for multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2008; 99(11):2309–2314.
- 111- Wu MH, Chen P, Remo BF, et al. Characterization of multiple promoters in the human carboxylesterase 2 gene. *Pharmacogenetics.* 2003; 13(7):425–435.
- 112- McCune JS, Hawke RL, LeCluyse EL, et al. In vivo and in vitro induction of human cytochrome P4503A4 dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68(4):356–66.
- 113- Van der Bol JM, Mathijssen RH, Creemers GJ, et al. A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(2):736–42.
- 114- Braun MS, Richman SD, Quirke P, et al. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:2690–8.
- 115- Koopman M, Knijnen N, Punt CJA, et al. The correlation between Topoisomerase-I (Topo1) expression and outcome of treatment with capecitabine and irinotecan in advanced colorectal cancer (ACC) patients (pts) treated in the CAIRO study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *ESMO oral abstracts*, #6003 2009:321.
- 116- Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, et al. Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(9):3246–3253.
- 117- Glimelius B, Garmo H, Berglund A, et al. Prediction of irinotecan and 5-fluorouracil toxicity and response in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J.* 2011; 11(1):61–71.
- 118- Innocenti F, Undevia SD, Rosner GL, et al. Irinotecan (CPT-11) pharmacokinetics (PK) and neutropenia: interaction among UGT1A1 and transporter genes. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23:S16.
- 119- Fujita K, Nagashima F, Yamamoto W, et al. Association of ATP-binding cassette, sub-family C, number 2 (ABCC2) genotype with pharmacokinetics of irinotecan in Japanese patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI). *Biol. Pharm. Bull.* 2008; 31(11):2137–2142.
- 120- Laurent Candeil, Isabelle Gourdiere, Delphine Peyron et al. ABCG2 overexpression in colon cancer cells resistant to SN38 and Irinotecan- treated metastases. *Int. J. Cancer.* 2004; 109: 848–854.
- 121- W A Teft1, S Welch2, J Lenahan, et al. OATP1B1 and tumour OATP1B3 modulate exposure, toxicity, and survival after irinotecan-based chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2015; 112 (5):857–865.
- 122- Sharon Marsh and Janelle M Hoskins. Irinotecan pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2010; 11(7): 1003–1010.
- 123- Hoskins JM, Marcuello E, Altes A, et al. Irinotecan pharmacogenetics: influence of pharmacodynamic genes. *Clin. Cancer Res* 2008; 14(6):1788–1796.
- 124- Hoskins JM, Rosner GL, Ratain MJ, et al. Pharmacodynamic genes do not influence risk of neutropenia in cancer patients treated with moderately high-dose irinotecan. *Pharmacogenomics* 2009; 10(7):1139–1146.
- 125- Braun MS, Richman SD, Thompson L, et al. Association of molecular markers with toxicity outcomes in a randomized trial of chemotherapy for advanced colorectal cancer: the FOCUS trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(33):5519–5528.
- 126- Artac M, Bozcuk H, Pehlivan S, et al. The value of XPD and XRCC1 genotype polymorphisms to predict clinical outcome in metastatic colorectal carcinoma patients with irinotecan-based regimens. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2009; 136(6):803–809.
- 127- Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; 15:677–685.
- 128- Desai AA, Innocenti F, Ratain MJ. UGT pharmacogenomics: implications for cancer risk and cancer therapeutics. *Pharmacogenetics.* 2003; 13:517–523.
- 129- Julia M. Barbarino, Cyrine E. Haidar, Teri E. Kleina, and Russ B. Altman. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for UGT1A1. *Pharmacogenet Genomics.* 2014; 24(3): 177–183.
- 130- Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS et al. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler–Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2000; 16:297–306.
- 131- S. Aono, Y. Yamada, H. Keino, et al. Identification of defect in the genes for bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase in a patient with Crigler–Najjar syndrome type II. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 197(3): 1239–1244.

- 132- J. Bosma, J.R. Chowdhury, C. Bakker, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome, *N. Engl. J. Med.* 1995; 333:1171–1175.
- 133- Lin JP, Vitek L, Schwertner HA. Serum bilirubin and genes controlling bilirubin concentrations as biomarkers for cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2010; 56:1535–1543.
- 134- Han FF, Guo CL, Yu D, et al. Associations between UGT1A1*6 or UGT1A1*6/*28 polymorphisms and irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 73(4):779–88.
- 135- Inoue K, Sonobe M, Kawamura Y, et al. Polymorphisms of the UDP-glucuronosyl transferase 1A genes are associated with adverse events in cancer patients receiving irinotecan-based chemotherapy. *Tohoku J Exp Med.* 2013; 229:107–114.
- 136- Liu CY, Chen PM, Chiou TJ, et al. UGT1A1*28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer.* 2008; 112:1932–1940.
- 137- Schulz C, Heinemann V, Schalhorn A, et al. UGT1A1 gene polymorphism: impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2009; 15:5058–5066.
- 138- Kemp DC, Fan PW, Stevens JC. Characterization of raloxifene glucuronidation in vitro: contribution of intestinal metabolism to presystemic clearance. *Drug Metab Dispos.* 2002; 30:694–700.
- 139- Lankisch TO, Schulz C, Zwingers T, et al. Gilbert's Syndrome and irinotecan toxicity: combination with UDP-glucuronosyltransferase 1A7 variants increases risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:695–701.
- 140- Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M, et al. Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. *J Clin Oncol.* 2009; 27:2457–2465.
- 141- Iyer L, Das S, Janisch L, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J.* 2002; 2:43–47.
- 142- Toffoli G, Cecchin E, Corona G, et al. The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3061–3068.
- 143- Marcuello E, Altes A, Menoyo A, et al. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2004; 91:678–82.
- 144- Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy. *Cancer* 2006; 106:1007–16.
- 145- Carlini LE, Meropol NJ, Bever J, et al. UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. *Clin Cancer Res.* 2005; 11:1226–36.
- 146- Hu ZY, Yu Q, Pei Q, Guo C. Dose-dependent association between UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: low doses also increase risk. *Clin Cancer Res.* 2010; 16:3832–3842.
- 147- Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, et al. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1290–1295.
- 148- Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G, et al. Genotype-driven phase I study of irinotecan administered in combination with fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(5):866–71.
- 149- McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer; results from Intergroup Trial N9741. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(20):3227–33.
- 150- Onoue M, Terada T, Kobayashi M, et al. UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients. *Int J Clin Oncol.* 2009; 14:136–142.
- 151- Takano M, Kato M, Yoshikawa T, et al. Clinical significance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 for toxicities of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: a prospective multi-institutional study. *Oncology.* 2009; 76:315–321.
- 152- Minami H, Sai K, Saeki M, et al. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet Genomics.* 2007; 17:497–504.
- 153- Ando Y, Ueoka H, Sugiyama T, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase and pharmacokinetics of irinotecan. *Ther Drug Monit* 2002; 24:111–6.

- 154- Lankisch TO, Vogel A, Eilermann S, et al. Identification and characterization of a functional TATA box polymorphism of the UDP glucuronosyltransferase 1A7 gene. *Mol Pharmacol* 2005; 67:1732–9.
- 155- J.A. Meyerhardt, A. Kwok, M.J. Ratain, et al. Relationship of baseline serum bilirubin to efficacy and toxicity of single-agent irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.* 2004; 22:1439– 1446.
- 156- Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol* 2003; 21(5):807–814.
- 157- Staessen JA, Kuznetsova T, Acceto R, et al. FDA clears Third Wave pharmacogenetic test. *Pharmacogenomics* 2005; 6(7):671–672.
- 158- Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of UGT1A1 genotyping in second-line, highdose, once every 3 weeks irinotecan monotherapy treatment of colorectal cancer. *Pharmacogenomics.* 2008; 9:539–549.
- 159- Gold HT, Hall MJ, Blinder V, Schackman BR. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 before irinotecan administration for metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2009; 115:3858–3867.
- 160- Mathijssen RH, Verweij J, Loos WJ, et al. Irinotecan pharmacokinetics–pharmacodynamics: the clinical relevance of prolonged exposure to SN-38. *Br J Cancer* 2002; 87:144–50.
- 161- Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, et al. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in relation with diarrhea. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72: 265–75.
- 162- Aparicio T, Jouve JL, Teillet L et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first- line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 1464-1470.
- 163- Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998; 352: 1413 – 1418.
- 164- Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998; 352: 1407 – 1412.
- 165- De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18:2938–2947.
- 166- T. Aparicio, S. Lavau-Denes, J. M. Phelip, et al. Randomized phase III in elderly patients comparing lv5fu2 with or without irinotecan for 1st-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001- 02). *Annals of Oncology.* 2016; 27: 121–127.
- 167- Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet.* 2011; 377:1749–1759.
- 168- T Landre, B Uzan, P Nicolas et al. Doublet chemotherapy vs single-agent therapy with 5FU in elderly patients with metastatic colorectal cancer. A meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30(10):1305-10.
- 169- Heather-Jane Au, Karen E. Mulder, Anthony L.A. Fields. Systematic Review of Management of Colorectal Cancer in Elderly Patients. *Clinical Colorectal Cancer.* 2003; 3(3):165-171.
- 170- Comella P, Farris A, Lorusso V, et al. Irinotecan plus leucovorin-modulated 5-fluorouracil I.V. bolus every other week may be a suitable therapeutic option also for elderly patients with metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer.* 2003; 89: 992 – 996.
- 171- Doat S, Thiébaud A, Samson S et al. Elderly patients with colorectal cancer: treatment modalities and survival in France. National data from the ThInDiT cohort study. *Eur J Cancer.* 2014; 50: 1276–1283.
- 172- Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14:1077–1085.
- 173- Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J ClinOncol* 1997; 15:251–60.
- 174- Rothenberg ML, Cox JV, DeVore RF, et al. A multicenter, phase II trial of weekly irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated colorectal carcinoma. *Cancer* 1999; 85:786–95.
- 175- Souglakos J, Pallis A, Kakolyris S, et al. Combination of irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI regimen) as first line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a phase II trial. *Oncology* 2005; 69:384–90.

- 176- Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity when treated with irinotecan monotherapy. *Br J Cancer* 2004; 91:1453–8.
- 177- Miya T, Goya T, Fujii H, et al. Factors affecting the pharmacokinetics of CPT-11: the body mass index, age and sex are independent predictors of pharmacokinetic parameters of CPT-11. *Invest New Drugs*. 2001; 19:61–7.
- 178- Klein CE, Gupta E, Reid JM, et al. Population pharmacokinetic model for irinotecan and two of its metabolites, SN-38 and SN-38 glucuronide. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 72(6):638-47.
- 179- Raymond E, Boige V, Faivre S, et al. Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4303 – 4312.
- 180- Ron H.J. Mathijssen, J. Verweij, Maja J.A. de Jonge, et al. Impact of Body-Size measures on Irinotecan Clearance: Alternative dosing recommendations. *J Clin Oncol*. 2002; 20:81-87.
- 181- Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4707–13.
- 182- B. Valenzuela Jimenez, M. Gonzalez Sales, V. Escudero Ortiz, y col. Influencia de los polimorfismos genéticos en UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9 sobre a farmacocinética del irinotecan, SN-38 y SN-38G. *Farm Hosp*. 2013; 37(2):111-127.
- 183- Ron H.J. Mathijssen, Floris A. De Jong, walter J. Loos, et al. Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area-Based Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference? *The Oncologist* 2007; 12:913–923.
- 184- Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005; 14(1):19–29.
- 185- Oliver Schmetzer and Anne Foörcken. Sex Differences in Drug Therapy for oncology diseases. *Handbook of experimental pharmacology*, 2012; 411-442.
- 186- D. J. Greenblatt and L. L. vonMoltke. Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 48(11): 1350–1355.
- 187- M. Succari, M. J. Foglietti, and F. Percheron. Microheterogeneity of α -acid glycoprotein: variation during the menstrual cycle in healthy women, and profile in women receiving estrogen-progestogen treatment. *Clinica Chimica Acta*. 1990; 187(3): 235–242.
- 188- Franconi F, Brunelleschi S et al. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res*. 2007; 55(2):81–95.
- 189- Huang HJ, Tsai ML et al. Quantitative shot-gun proteomics and MS-based activity assay for revealing gender differences in enzyme contents for rat liver microsome. *J Proteomics*. 2011; 74(12):2734–2744.
- 190- Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1997; 15:2910–9.
- 191- Anonymus. *Camptosar product label Europe*; 2007.
- 192- Freyer G, Rougier P, Bugat R, et al. Prognostic factors for tumour response, progression-free survival and toxicity in metastatic colorectal cancer patients given irinotecan (CPT- 11) as second-line chemotherapy after 5FU failure. *Br J Cancer*. 2000; 83:431–7.
- 193- Sasaki Y, Hakusui H, Mizuno S, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of CPT-11 and its active metabolite SN-38. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86:101–10.
- 194- Comella P, Massidda B, Filippelli G, et al. Safety and efficacy of irinotecan plus high-dose leucovorin and intravenous bolus 5-fluorouracil for metastatic colorectal cancer: pooled analysis of two consecutive southern Italy cooperative oncology group trials. *Clin Colorectal Cancer*. 2005; 5:203-10.
- 195- Venook AP, Enders KC, Fleming G, et al. A phase I and pharmacokinetic study of irinotecan in patients with hepatic or renal dysfunction or with prior pelvic radiation: CALGB 9863. *Ann Oncol*. 2003; 14: 1783 – 1790.
- 196- H C. Pitot, R M. Goldberg, J M. Reid, et al. Phase I Dose-finding and Pharmacokinetic Trial of Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) Using a Once-Every-Three-Week Dosing Schedule for Patients with Advanced Solid Tumor Malignancy. *Clinical Cancer Research*. 2000; 6:2236-2244.
- 197- E Rouits et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2008; 99,1239-1245.
- 198- Cecchin E, Corona G, Masier S, et al. Carboxylesterase isoform 2 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells is a predictive marker of the irinotecan to SN38 activation step in colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 6901-6907.

- 199- Fujita, K., Sunakawa, Y., Miwa, K., et al. Delayed elimination of SN-38 in cancer patients with severe renal failure. *Drug Metab Dispos*. 2011; 39: 161-164.
- 200- De Jong, F. A., van der Bol, J. M., Mathijssen, R. H., et al. Renal function as a predictor of irinotecan-induced neutropenia. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 84: 254-262.
- 201- Gupta E, Mick R, Ramirez J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1502-10.
- 202- Michael Michael, Mick Thompson, Rod J. Hicks, et al. Relationship of Hepatic Functional Imaging to Irinotecan Pharmacokinetics and Genetic Parameters of Drug Elimination. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4228-4235.
- 203- Iyer L, King CD, Whittington PF, et al. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11): Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest*. 1998; 101:847- 854.
- 204- Canal P, Chatelut E, Guichard S. Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs* 1998; 56:1019-38.
- 205- Wasserman E, Myara A, Paumier D, et al. Baseline bilirubin (Bil) and its transient early increase predicts likelihood of severe neutropenia and diarrhea in CPT-11-based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 1997 (abstr 767).
- 206- de Jong, F.A., Kitzen, J. J., de Bruijn, P., et al. Hepatic transport, metabolism and biliary excretion of irinotecan in a cancer patient with an external bile drain. *Cancer Biol Ther*. 2006; 5: 1105-1110.
- 207- Tsavaris N, Ziras N, Kosmas C, et al. Two different schedules of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced colorectal carcinoma relapsing after a 5-fluorouracil and leucovorin combination. A randomized study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003; 52:514-9.
- 208- Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, et al. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. *Ann Oncol*. 2005; 16:282-8.
- 209- Delaunoy T, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer* 2004; 101:2170-6.
- 210- Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/ leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3801-7.
- 211- Van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, et al. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2719-26.
- 212- Collier AC, Tingle MD, Paxton JW, et al. Metabolizing enzyme localization and activities in the first trimester human placenta: The effect of maternal and gestational age, smoking and alcohol consumption. *Hum Reprod*. 2002; 17:2564-2572.
- 213- Gupta E, Safa AR, Wang X, Ratain MJ. Pharmacokinetic modulation of irinotecan and metabolites by cyclosporin A. *Cancer Res*. 1996; 56:1309-14.
- 214- Gupta E, Wang X, Ramirez J, Ratain MJ. Modulation of glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan, by valproic acid and phenobarbital. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997; 39:440-4.
- 215- Mross K, Steinbild S, Baas F, et al. Results from an in vitro and a clinical/pharmacological phase I study with the combination irinotecan and sorafenib. *Eur J Cancer*. 2007; 43:55-63.
- 216- Alimonti A, Gelibter A, Pavese I, et al. New approaches to prevent intestinal toxicity of irinotecan-based regimens. *Cancer treatment reviews*. 2004; 30, 555-562.
- 217- Zampa G, Magnolfi E, Borgomastro A. Premedication for irinotecan. *J Clin Oncol*. 2000; 18(1):237.
- 218- Takimoto CH, Morrison G, Harold N, et al. Phase I and pharmacologic study of irinotecan administered as a 96-hour infusion weekly to adult cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000; 18(3):659-67.
- 219- Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? *Genet Med*. 2009; 11(1):15-20.
- 220- Ikegami T, Ha L, Arimori K, et al. Intestinal alkalization as a possible preventive mechanism in irinotecan (CPT-11)-induced diarrhoea. *Cancer Res* 2002; 62(1):179-87.
- 221- Hamada A, Aoki A, Terazaki H, et al. Pharmacokinetic changes of irinotecan by intestinal alkalization in an advanced colorectal cancer patient. *Ther Drug Monit*. 2005; 27(4):536-8.
- 222- Pro B, Lozano R, Ajani JA. Therapeutic response to octreotide in patients with refractory CPT-11 induced diarrhoea. *Invest New Drugs* 2001; 19(4):341-3.

- 223- Kehrer DFS, Sparreboom A, Verweij J, et al. Modulation of Irinotecan-induced Diarrhea by cotreatment with Neomycin in Cancer Patients. *Clinical Cancer Research* 2001; 7:1136–41.
- 224- Alimonti A, Satta F, Pavese I, et al. Prevention of irinotecan plus 5-fluorouracil/ leucovorin-induced diarrhoea by oral administration of neomycin plus bacitracin in first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2003; 14(5): 805–6. 46.
- 225- Sakata Y, Suzuki H, Kamataki T. Preventive effect of TJ-14, a kampo (Chinese herb) medicine, on diarrhoea induced by irinotecan hydrochloride (CPT-11). *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21(8):1241–4.
- 226- Trifan OC, Durham WF, Salazar VS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumour efficacy and reduces diarrhoea side effect of CPT-11. *Cancer Res.* 2002; 62(20):5778–84.
- 227- Paul J, Hesketh, Mark G, Kris, Ethan Basch, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2017; 35: 1-22.
- 228- Zufía L, Aldaz A, Giráldez J. Separation methods for camptothecin and related compounds. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001; 764(1-2):141-59.
- 229-E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revises RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 2009; 45:228-247.
- 230- Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer.* 1990 Apr 15; 65(8):1864–1866.
- 231- Barranco LM, Neri JC, Molina HL, y col. La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. *Med Int Mex* 2011; 27 (4): 370-377.
- 232- Rosenbaum SE, Carter AA, Dudley MN. Population pharmacokinetics: Fundamentals, Methods and Applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1995; 21: 1115-1114.
- 233- Beal S.L., Boeckman A.J., Sheiner LB. NONMEM: user's guides. San Francisco (CA): University of California at San Francisco, 1988-1992.
- 234- Poujol S, Pinguet F, Ychou M, et al. A limited sampling strategy to estimate the pharmacokinetic parameters of irinotecan and its active metabolite, SN-38, in patients with metastatic digestive cancer receiving the FOLFIRI regimen. *Oncol Rep.* 2007; 18(6):1613-321.
- 235- Baudhuin LM, Highsmith WE, Skierka J, et al. Comparison of three methods for genotyping the UGT1A1 (TA)_n repeat polymorphism. *Clin Biochem.* 2007; 40(9-10):710-7.
- 236- Milano G, Etienne MC et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol* 1992; 10(7):1171–1175.
- 237- Jansman FG, Sleijfer DT et al. Risk factors determining chemotherapeutic toxicity in patients with advanced colorectal cancer. *Drug Saf* 2000; 23(4):255–278.
- 238- Hoensch H, Morgenstern I et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. *Gut*, 2002; 50(2):235–240.
- 239- Liaw CC, Chang HK et al. Reduced maintenance of complete protection from emesis for women during chemotherapy cycles. *Am J Clin Oncol.* 2003; 26(1):12–15.
- 240-Hesketh PJ, Grunberg SM, et al. Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT₃ antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer.* 2006; 14(4):354–360.
- 241- M. Succari, M. J. Foglietti, and F. Percheron. Microheterogeneity of α -acid glycoprotein: variation during the menstrual cycle in healthy women, and profile in women receiving estrogen-progestogen treatment. *Clinica Chimica Acta.* 1990; 187 (3):235–242.
- 242- Souglakos J, Athanasiadis A, Ginopoulos P, et al. Oxaliplatin (L-OHP) combined with irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5-FU) (FOLFOXIRI) compared with CPT 11, LV, and 5-FU (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Preliminary safety and efficacy results of a multicenter randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract no 608), 2002; 21: 153a.
- 243-De Jong FA, Mathijssen RH, Xie Ret al. A. Flat-fixed dosing of irinotecan: influence on pharmacokinetic and pharmacodynamic variability. *Clin Cancer Res.* 2004 Jun 15; 10:4068-71.
- 244- Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin levels in the U.S. population: Gender effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology.* 2004; 40:827-835.
- 245- Jules Heuberger, Stephan Schmidt, Hartmut Derendorf. When is protein binding important? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013; 102(9): 3458-67.
- 246- Chabot GG, Abigerges D, Catimel G, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials. *Ann Oncol.* 1995; 6:141-51.
- 247- Catimel G, Chabot GG, Guastalla JP, et al. Phase I and pharmacokinetic study of irinotecan (CPT-11) administered daily for three consecutive days every three weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 1995;6:133-40.

248- de Jonge MJ, Sparreboom A, Planting AS, et al. Phase I study of 3-week schedule of irinotecan combined with cisplatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:187-94.

249-Poujol S, Bressolle F, Duffour J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan and its metabolites from plasma and saliva data in patients with metastatic digestive cancer receiving Folfiri regimen. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006 Sep;58(3):292-305.

9 GLOSARIO DE ABREVIATURAS

A:

ABC	área bajo curva
AcMo	anticuerpo monoclonal
ADN	ácido desoxirribonucleico
AGA	α 1 glicoproteína ácida
ALB	albumina
ALT	alanina aminotransferasa
APC	7-etil-10-[4-N-(5 ácido aminopentanoico)-1- piperidino] carboniloxicamptotecina
Arg	arginina
ARN	ácido ribonucleico
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
ASC	área de superficie corporal
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aspartato aminotransferasa
ATP	trifosfato de adenosina

B:

Bil.	bilirrubina
BV	bevacizumab

C:

CA 19.9	antígeno carbohidratado 19.9
CAPOX	capecitabina y oxalipaltino
Cc	centímetros cúbicos
CCR	cáncer colorrectal
CCRm	cáncer colorrectal metastásico
CEA	antígeno carcinoembrionario
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica.
CES	enzimas carboxilesterasas
CL	aclaramiento
C _{max}	concentración plasmática máxima
COX-2	ciclooxigenasa 2

Cp	concentración plasmática
Cr.	creatinina
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A	superfamilia 3A del citocromo P450
<u>D:</u>	
D	día
DL	decilitro
DM	diabetes mellitus
<u>E:</u>	
E	estadio
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EE	enfermedad estable
EEUU	Estados Unidos
EGFR	factor de crecimiento epidérmico
E _{max}	efecto máximo
EP	enfermedad en progresión
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<u>F:</u>	
FA	fosfatasa alcalina
FDA	Food and Drug Administration
FdUMP	fluoromonofosfato de desoxiuridina
FG	filtrado glomerular
FOLFIRI	Irinotecán, 5-Fluorouracilo y leucovorin
FOLFOX	Oxaliplatino, 5-Fluorouracilo y leucovorin
FOLFOXIRI	Oxaliplatino, irinotecán, 5-Fluorouracilo y leucovorina
5-FU	5-fluorouracilo
<u>G:</u>	
g	gramos
G	grado
GGT	gamma- glutamil transferasa
Gly	glicina

H:

h	hora
Hb	hemoglobina
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HR	Hazard Ratio
HRF	hemograma
HTA	hipertensión arterial
Hto.	hematocrito

I:

IAM	infarto agudo de miocardio
IB	índice biliar
IC	intervalo de confianza
ID	identificación
IE	índice de extracción
IFL	irinotecán, fluorouracilo y leucovorin
IR	insuficiencia renal
IROX	Oxaliplatino e irinotecán
iv	intravenoso

K:

Kda	kilodaltons
K-RAS	oncogen kinestenrat sarcoma

L:

l	litro
LDH	lactato deshidrogenasa.
LNS	limite normal superior
LV	leucovorin

M:

MDT	máxima dosis tolerada
ml	mililitro
mg	miligramos
mm	milímetros

Mt.	Metástasis
MT	marcadores tumorales
<u>N:</u>	
NF	neutropenia febril
ng	nanogramos
NONMEN	NONlinear Mixed Effects Model
NPC	7-etil-10-[4-amino-1- piperidino) carboniloxicamptotecina
NS	no significativa
<u>O:</u>	
OATP	polipéptido de transporte de aniones orgánicos
OH	alcohol
<u>P:</u>	
PAH	hidrocarburo policíclico aromático
PD	farmacodinamia
PG	prostaglandina
P-gp	glicoproteína P
PK	farmacocinético
PK-PD	farmacocinéticos- farmacodinámicos
PS	performance status
<u>Q:</u>	
QT	quimioterapia
<u>R:</u>	
RDPA	The Royal Dutch Pharmacists Association
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RF	radiofrecuencia.
RP	respuesta parcial
rpm	revoluciones por minuto
RT	radioterapia
<u>S:</u>	
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SF	suero fisiológico

SLP	supervivencia libre de progresión.
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (polimorfismo de un solo nucleótido)
SN-38	7-Etil-10-hidroxi-camptotecina
SN-38G	10-O-glucuronil-SN-38
SVG	supervivencia global
SVm	supervivencia mediana

T:

TA	timidina-adenosina
TC	tasa de control de enfermedad
TLD	toxicidad limitante de dosis
TOPO-I	topoisomerasa I
TR	tasa de respuesta
TS	timidilato sintasa
TXA2	Tromboxano A2
T _{1/2}	vida media

U:

UBE	unidad de bebida estándar
UFT	tegafur
UGT	uridin difosfato glucuroniltransferasa

V

VEGF	factor de crecimiento del endotelio vascular
Vd.	Volumen de distribución
VdF	volumen de distribución del fármaco
VdT	volumen de distribución en un tejido
VPC	Visual Predictive Check

W

WHO	World Health Organizatio
-----	--------------------------

