



PRESENTACIÓN DEL PRIMER CASO DE TOXICIDAD POR IRINOTECAN PROBABLEMENTE RELACIONADO CON EL EXTREMADAMENTE RARO GENOTIPO UGT1A1 6/8

LAMAS MJ, DURAN G, BALBOA E, CHUCLÁ MT, LÓPEZ R, BARROS F.

Objetivo:

El metabolito activo de irinotecan, SN38, se elimina en gran medida por conjugación por la enzima UGT1A1. Una baja actividad de esta enzima se ha asociado a riesgo alto de neutropenia grave. Se ha demostrado un riesgo más elevado de neutropenia grave por irinotecan en pacientes que portan el alelo con 7 repeticiones, especialmente en homocigotos (UGT1A1*28/28), frente a los homocigotos con 6 (TA) (UGT1A1*1/1). El polimorfismo con 8(TA) es muy poco frecuente (0.008%) y sólo se ha estudiado en su relación con altos niveles de bilirrubina. Presentamos el primer caso de un paciente con UGT1A1 6/8 tratado con irinotecán.

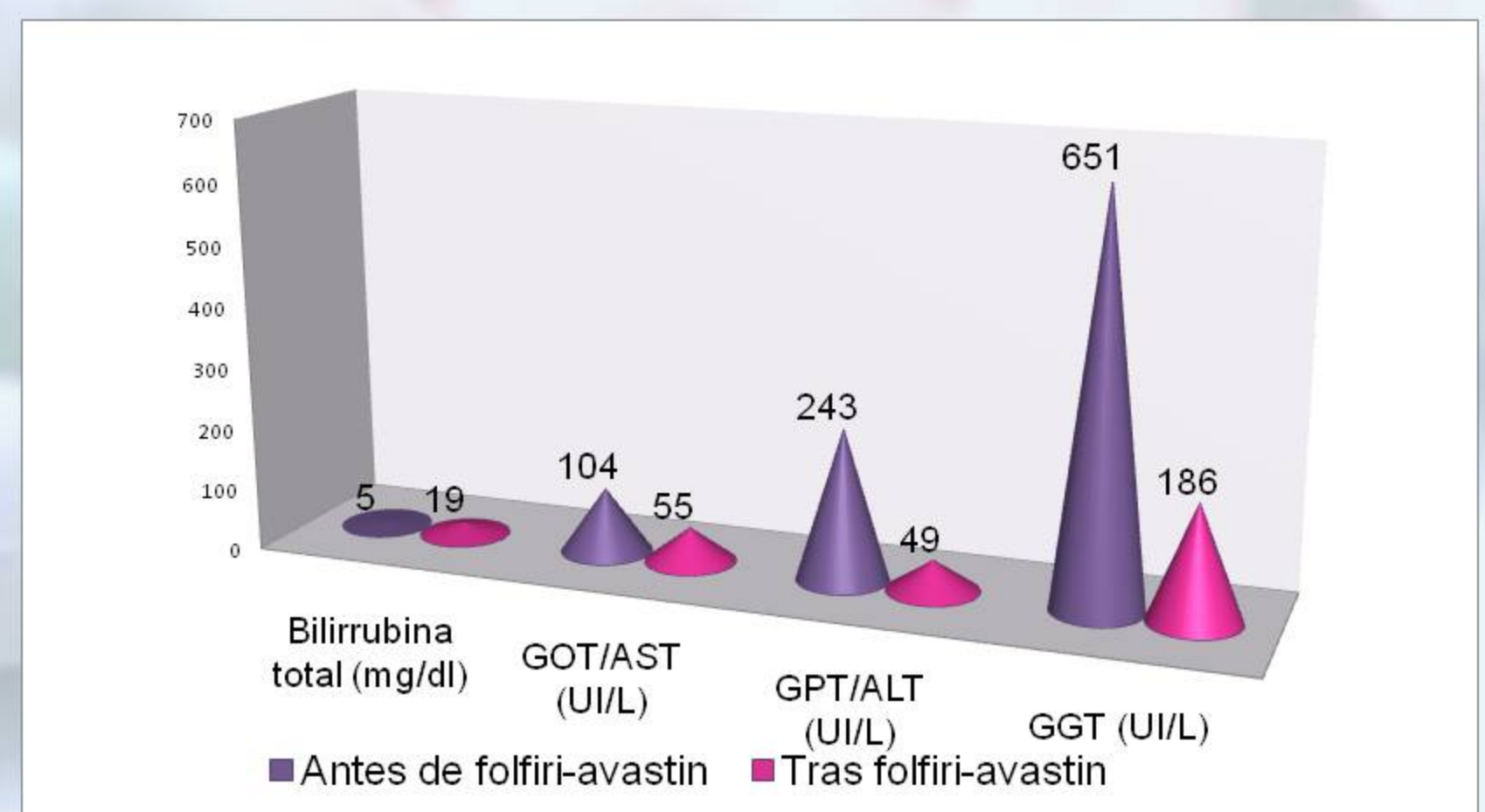
Método:

El genotipo se encontró en el curso de un estudio de análisis de perfiles farmacogenéticos de pacientes con cáncer colorrectal previo consentimiento informado. La técnica utilizada fue genotipado directo de DNA de muestras sanguíneas y la correlación genotipo-fenotipo se hizo con el análisis retrospectivo de la historia clínica. Las variables estudiadas son: sexo, edad, diagnóstico y estadiaje del paciente, bilirrubina y transaminasas previas y post-tratamiento, tratamientos utilizados, número de ciclos administrados, toxicidades grado 3-4 según CTC v 3.0, y resultados del tratamiento.

Resultados:

Se trata de un paciente varón caucásico de 67 años diagnosticado de cáncer rectal estadio III en julio de 2006. El genotipo resultó ser UGT1A1 6/8 y DPYD normal. La frecuencia en nuestra serie del UGT1A1 6/8 fue de 0,0034% (1 de 294 pacientes analizados). Recibió radio-quimioterapia con 5fu con intención neoadyuvante sin toxicidades reseñables. En diciembre de 2006 se hizo cirugía sin hallar respuesta en el tumor. En enero 2007 inició 4 ciclos de folfox adyuvante: tras los ciclos 1/2 y 2/2 presentó neutropenia grado 2 + leucopenia grado 1. En Septiembre de 2007 se diagnostica de múltiples metástasis hepáticas e inicia tratamiento:

FOLFIRI-AVASTIN 75% DOSIS			
CICLO 1/1	Neutropenia G.4	Leucopenia G.3	Disminución transaminasas
SUSPENSIÓN IRINOTECÁN POR TOXICIDAD			
INICIO 5-FLUOROURACILO-AVASTIN 50% DOSIS			
CICLOS 1/1, 1/2, 2/1	Sin toxicidad hematológica		Transaminasas inalteradas
FIN TRATAMIENTO			



En noviembre de 2007 falleció por síndrome hepatorenal causado por su enfermedad oncológica.

Conclusiones:

Este es el primer caso comunicado en la literatura que correlaciona probablemente el genotipo UGT1A1 6/8 con toxicidad por irinotecán. La mala función hepática es otra variable que aumenta el riesgo de toxicidad pero el paciente toleró bien el esquema de 5fu. Es un genotipo muy poco frecuente pero su impacto en la tolerancia a irinotecan puede ser muy alto.