



## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

# Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*: Revisión sistemática

Efficacy and safety of high doses of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer treated with the FOLFIRI regimen based on the *UGT1A1* genotype: A systematic review

Marta Miarons<sup>1,2,\*</sup>, Pau Riera<sup>3,4,\*</sup>, Sara García-Gil<sup>5</sup>,  
Fernando Gutiérrez-Nicolás<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Campus Vall d'Hebron, Barcelona. España. <sup>2</sup>RedDPyD. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. <sup>4</sup>U705, Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona. España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna (Santa Cruz de Tenerife). España. \*Marta Miarons y Pau Riera contribuyeron equitativamente en el presente artículo.

## Autor para correspondencia

Marta Miarons  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Passeig Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona. España.

Correo electrónico:  
marta.miarons@vallhebron.cat

Recibido el 2 de junio de 2021;  
aceptado el 10 de enero de 2022.  
Early Access date (07/16/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11736

## Cómo citar este trabajo

Miarons M, Riera P, García-Gil S, Gutiérrez-Nicolás F. Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*: Revisión sistemática. *Farm Hosp.* 2022;46(4):224-33.

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo de la presente revisión sistemática es analizar los datos publicados sobre la eficacia y seguridad de las dosis superiores a los 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán recomendadas en la ficha técnica en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI y con genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 y \*1/\*28.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda bibliográfica en Medline y Embase de los artículos publicados hasta diciembre de 2021. Los métodos utilizados se basaron en los recomendados según *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Los criterios para la inclusión de los estudios se definieron previamente en base a los dos objetivos secundarios que aborda esta revisión: 1) Analizar la magnitud de la diferencia de la respuesta clínica y 2) estudiar la magnitud de la diferencia de los efectos adversos a irinotecán a dosis altas, en comparación con las dosis descritas en la ficha técnica para el esquema FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con el genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 o \*1/\*28.

**Resultados:** La estrategia de búsqueda reportó un total de 98 referencias, de las que 13 fueron seleccionadas para el análisis, 7 (53,8%)

## Abstract

**Objective:** The purpose of this systematic review is to analyze the published data on the efficacy and safety of doses higher than 180 mg/m<sup>2</sup> of irinotecan recommended in the drug's summary of product characteristics in metastatic colorectal cancer patients with genotypes *UGT1A1*\*1/\*1 or \*1/\*28 who are treated with the FOLFIRI regimen.

**Method:** A systematic review of the literature was carried out in Medline and Embase searching for articles published up to December 2021. The methods used were based on the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. The criteria for the inclusion of studies were previously defined based on the two secondary goals addressed in this review: 1) To analyze the magnitude of the differences in clinical responses and 2) To study the magnitude of the differences in adverse effects of irinotecan at high doses, as compared to the doses described in the summary of product characteristics corresponding to the FOLFIRI regimen in patients with metastatic colorectal cancer with genotypes *UGT1A1*\*1/\*1 or \*1/\*28.

**Results:** The search yielded a total of 985 references, of which 13 were selected for analysis. Seven evaluated both efficacy and safety and six

## PALABRAS CLAVE

Irinotecán; Enzima *UGT1A1*; Neoplasia de colon.

## KEYWORDS

Irinotecan; *UGT1A1* enzyme; Colonic neoplasms.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

evaluando tanto eficacia como seguridad y ó (46,2%) únicamente seguridad. En relación con los estudios que evaluaron eficacia y seguridad, ó (85,7%) se mostraron favorables al aumento de dosis en términos de tasa de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión e, incluso, en 2 de ellos en supervivencia global. Los estudios que evaluaron seguridad apuntan a que dosis de irinotecán superiores a 180 mg/m<sup>2</sup> son toleradas por la mayor parte de los pacientes *UGT1A1*\*1/\*1 y \*1/\*28.

**Conclusiones:** La presente revisión sistemática muestra la conveniencia de valorar el ajuste de dosis de irinotecán dentro del esquema FOLFIRI en función de los polimorfismos del gen *UGT1A1*, con un potencial aumento de las probabilidades de una adecuada respuesta clínica.

## Introducción

El irinotecán (CPT-11) es un agente antineoplásico empleado en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, como el gástrico, pancreático o colorrectal. Se trata de un derivado semisintético de la camptotecina que ejerce su efecto antitumoral mediante la inhibición de la topoisomerasa I, enzima necesaria para separar la doble cadena de ADN en el proceso de replicación celular<sup>1</sup>. Concretamente, el irinotecán es un profármaco que se hidroliza a su metabolito activo, la 7-etil-10-hidroxi-camptotecina (SN-38), mediante la acción de carboxilesterasas hepáticas. Este metabolito, el SN-38, es el responsable del efecto antineoplásico (inhibición de la topoisomerasa I) y de la toxicidad. Esta última, en muchas ocasiones, aparece de forma limitante, hasta en un tercio de los pacientes, con diarreas y neutropenias potencialmente mortales<sup>1</sup>.

Para la eliminación del SN-38 es necesaria su conjugación mediante la acción de la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (*UGT1A1*), dando lugar a un nuevo metabolito glucurónido inactivo, el SN-38G, excretado por vía renal o biliar. De esa forma, una disminución en esta capacidad de glucuronidación se correlaciona con una mayor toxicidad al irinotecán, tal y como han mostrado diversos estudios<sup>2,3</sup>. Se ha demostrado que la disminución en la glucuronidación del irinotecán puede ser debida a la presencia de un polimorfismo en la región promotora del gen *UGT1A1* (TA indel, rs8175347), que consiste en una variación en el número de repeticiones del dinucleótido TA y que implica una actividad reducida de la enzima *UGT1A1*.

En población caucásica, la forma más frecuente (alelo salvaje o *nativo*) de esta región promotora está constituida por seis repeticiones, A(TA)<sub>6</sub>TAA, que corresponde a una actividad enzimática normal. Sin embargo, la frecuencia del alelo mutado (*UGT1A1*\*28), consistente en siete repeticiones (A(TA)<sub>7</sub>TAA) y que confiere una actividad enzimática disminuida, es del 30-40%<sup>4</sup>. En concreto, en la población española, la frecuencia del genotipo homocigoto mutado o síndrome de Gilbert (*UGT1A1*\*28/\*28) es del 9% aproximadamente, la del genotipo heterocigoto (*UGT1A1*\*1/\*28) del 51% y la del genotipo salvaje (*UGT1A1*\*1/\*1) del 40%<sup>5</sup>.

Diversos trabajos en el ámbito de la farmacogenética han mostrado una correlación entre la presencia del alelo *UGT1A1*\*28 y la aparición de efectos adversos graves inducidos por irinotecán<sup>6,12</sup>. En base a estas evidencias, en 2005 la Food and Drug Administration (FDA) informó sobre la utilidad clínica de genotipar el gen *UGT1A1* en pacientes candidatos a recibir irinotecán. Sin embargo, en las recomendaciones recogidas en la ficha técnica del fármaco no se establece la recomendación de las dosis de irinotecán para los diferentes esquemas antineoplásicos según los perfiles genéticos de los pacientes<sup>13</sup>. Además, no se hace mención a lo recogido en otros estudios donde se pone de manifiesto la posibilidad de emplear dosis superiores de irinotecán a las habitualmente empleadas (180 mg/m<sup>2</sup>) en el esquema FOLFIRI (5-fluorouracilo, ácido folínico e irinotecán) en los pacientes con genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 y \*1/\*28<sup>14-17</sup>.

El objetivo de la presente revisión sistemática es analizar los datos publicados sobre la eficacia y seguridad de las dosis superiores a los 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán recomendados en la ficha técnica en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*.

## Métodos

### Búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia y seguridad a las dosis altas de irinotecán en pacientes *nativos* o heterocigoto

only safety. With regard to the studies that evaluated both efficacy and safety, six out of seven (85.7%) were in favor of increasing irinotecan dose according to the objective response rate and progression-free survival. Two of them even recommended dose increases based on overall survival. Irinotecan safety studies suggest that doses higher than 180 mg/m<sup>2</sup> are tolerated by most *UGT1A1*\*1/\*1 and \*1/\*28 patients.

**Conclusions:** The present systematic review shows the advisability of considering adjusting the dose of irinotecan when used as part of the FOLFIRI regimen based on the polymorphisms of the *UGT1A1* gene as this may increase the likelihood of an adequate clinical response.

tos para el alelo \*28 del gen *UGT1A1*, mediante una búsqueda bibliográfica de artículos publicados hasta diciembre de 2021. Las bases de datos consultadas fueron Medline y Embase.

Los términos MeSH y Emtree utilizados se resumen en la tabla 1. Los métodos utilizados para este estudio se basaron en los recomendados según *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>18</sup>, aplicando tanto el listado de comprobación como el flujograma.

### Criterios de inclusión

Los criterios para la inclusión de estudios se definieron previamente en base a los dos objetivos secundarios que aborda esta revisión, específicamente:

1. Analizar la magnitud de la diferencia de la respuesta clínica a irinotecán a dosis altas en comparación con las dosis descritas en la ficha técnica para el esquema FOLFIRI en pacientes con CCRM con el genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 o \*1/\*28.
2. Estudiar la magnitud de la diferencia de los efectos adversos a irinotecán con dosis altas en comparación con las dosis descritas en la ficha técnica en pacientes con CCRM con el genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 o \*1/\*28.

Los estudios se eligieron según si: a) eran estudios de cohortes observacionales o ensayos clínicos; b) los pacientes con CCRM recibieron irinotecán a dosis más altas que las recomendadas actualmente en la ficha técnica; c) los pacientes fueron genotipados para identificar la presencia del alelo *UGT1A1*\*28 y se incluían pacientes con el genotipo *UGT1A1* \*1/\*1 (tipo *nativo*), y d.1) se reflejaba la asociación entre el genotipo *UGT1A1* \*1/\*1, dosis altas de irinotecán y tasa de respuesta objetiva (TRO) (respuesta definida como una respuesta completa o parcial) o d.2) se reflejaba la asociación entre el genotipo *UGT1A1* \*1/\*1, dosis altas de irinotecán y seguridad. Se excluyeron de la revisión los estudios que no se publicaron en inglés o español. Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en la tabla 2.

### Selección de los artículos

Los cuatro autores evaluaron de forma independiente los resúmenes de los artículos para determinar la elegibilidad de los mismos de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión enumerados en la tabla 2. Se consideraron todos los artículos originales revisados por pares publicados en inglés que evaluaban la relación de eficacia y/o toxicidad de irinotecán a dosis altas (> 180 mg/m<sup>2</sup>) según el genotipo de la *UGT1A1* en pacientes adultos con CCRM. Una vez seleccionados los resúmenes, se recuperaron las versiones de texto completo de todos los artículos potencialmente elegibles y cada uno de los cuatro autores volvió a aplicar de forma independiente los criterios de inclusión/exclusión. Finalmente, también se examinó la lista de referencias de los estudios incluidos para encontrar artículos relevantes potencialmente no identificados por la búsqueda sistemática anterior. Los artículos fueron incluidos en el análisis cuando tres de los cuatro autores estuvieron de acuerdo con los criterios preestablecidos y se calculó el índice de correlación interclase para valorar el grado de concordancia en la selección de los artículos entre los autores.

### Extracción de datos

Los revisores crearon, probaron y perfeccionaron un formulario de extracción de datos. Los datos extraídos incluyeron: primer autor y año de publi-

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Pubmed

Base de datos	Términos de búsqueda	Límites	Resultados
Mesh terms Pubmed	(Dose-Response Relationship, Drug[MeSH Terms]) OR (response-dos*[Title/Abstract]) OR (dose-response[Title/Abstract]) OR (treatment-dos*[Title/Abstract]) OR (Maximum Tolerated Dose[MeSH Terms]) OR (tolerated-dos*[Title/Abstract]) OR (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[MeSH Terms]) AND ((Irinotecan[MeSH Terms]) OR (irinotecan[Title/Abstract]) OR (Topoisomerase I Inhibitors [Pharmacological Action]) AND (Genetic Variation[MeSH Terms]) OR (genotype-driven[Title/Abstract]) OR (Genotype[MeSH Terms]) OR (genotype*[Title/Abstract]) OR (Phenotype[MeSH Terms]) OR (Phenotype*[Title/Abstract]) OR (Polymorphism, Genetic[MeSH Terms]) OR (genetic-polymorphism[Title/Abstract]) OR (Pharmacogenetics[MeSH Terms]) OR (pharmacogenomics[Title/Abstract]) OR (pharmacogenetics[Title/Abstract]) AND ((Colorectal Neoplasms[MeSH Terms]) OR (colorectal-neoplasm*[Title/Abstract]) OR (colorectal-cancer*[Title/Abstract]) AND (UGT1A1 enzyme [Supplementary Concept]) OR (ugt1a1 [Title/Abstract]) OR ("glucuronosyltransferase 1A1"[Title/Abstract]) OR (Glucuronosyltransferase[MeSH Terms]) OR (bilirubin glucuronoside glucuronosyltransferase [Supplementary Concept]))	Adult: 19+ years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, Young Adult: 19-24 years.	82
Emtree terms Embase	('dose response'/exp OR 'maximum tolerated dose'/exp OR 'antineoplastic agent'/mj OR 'treatment dos*':ab,kw,ti OR 'dose response':ab,kw,ti OR 'tolerated dos*':ab,kw,ti) AND [embase]/lim AND ('irinotecan'/exp OR 'dna topoisomerase inhibitor'/mj OR irinotecan:ab,kw,ti) AND [embase]/lim AND ('colorectal tumor'/exp OR 'colorectal neoplasm':ab,kw,ti OR 'colorectal cancer':ab,kw,ti) AND [embase]/lim AND ('ugt1a1 enzyme'/exp OR 'glucuronosyltransferase'/exp OR 'bilirubin glucuronoside glucuronosyltransferase'/exp OR ugt1a1:ab,kw,ti OR 'glucuronosyltransferase 1a1':ab,kw,ti) AND [embase]/lim	[[adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)	16

cación; tipo de estudio y nivel de evidencia; participantes y tipo de cáncer; régimen y posología de irinotecán; genotipo y prevalencia; variables clínicas evaluadas (TRO, supervivencia global [SG] y supervivencia libre de progresión [SLP]); resultados y discusión (Tabla 3).

La gravedad de los efectos adversos se estableció de acuerdo con los Criterios de toxicidad comunes del Instituto Nacional del Cáncer (ahora Criterios de terminología común para eventos adversos) (CTCAE), cuando estuvieron presentes (Tabla 4)<sup>25</sup>.

## Nivel de evidencia

La calidad metodológica de los estudios elegibles se evaluó mediante discusión y consenso entre todos los investigadores del estudio, con un enfoque particular en el uso de criterios de evaluación objetivos y representatividad de la muestra. La calidad de los estudios observacionales incluidos se evaluó de acuerdo con la recomendación de la escala Newcastle-Ottawa (NOS)<sup>26,27</sup>. Se seleccionaron ocho elementos para la inclusión del estudio, incluida la selección de pacientes, la comparabilidad entre grupos y factores de exposición. Los estudios con puntuaciones NOS de 0 a 3, de

4 a 6 y de 6 a 9 se consideraron de calidad baja, media y alta, respectivamente.

La calidad metodológica de los ensayos clínicos fue analizada mediante la escala de Jadad, también conocida como puntuación de Jadad o sistema de puntuación de calidad de Oxford, procedimiento para evaluar de manera independiente la calidad metodológica de un ensayo clínico, que confiere una puntuación que clasifica el estudio como de baja calidad si ésta es inferior a 3 puntos, considerando como riguroso un ensayo clínico aleatorizado de 5 puntos<sup>28</sup>.

## Resultados

### Selección de los estudios

La estrategia de búsqueda reportó un total de 595 referencias, de las que 13 fueron seleccionadas para el análisis de eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán (> 180 mg/m<sup>2</sup>) en el esquema FOLFIRI. Concretamente, se incluyeron 11 ensayos clínicos y 2 estudios observacionales. El índice de correlación interclase fue de 0,90 (intervalo de confianza del

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios de cohortes observacionales o ensayos clínicos	Estudios de revisión, comunicaciones a congresos, casos clínicos, cartas al editor
Artículos en español o inglés	Artículos en otros idiomas
Adultos ≥ 18 años	Pacientes < 18 años
Pacientes con cáncer colorrectal metastásico	Pacientes con otros tumores
Pacientes tratados con el esquema FOLFIRI	Pacientes tratados con otros esquemas
Pacientes en los que se haya genotipado el alelo *28	Pacientes con otros genotipos
Asociación entre el alelo UGT1A1 *1/*1, dosis altas de irinotecán y tasa de respuesta objetiva o seguridad	Estudios en los que no se refleja esta asociación

**Tabla 3.** Características de los estudios incluidos en relación con la eficacia de irinotecán a dosis altas

Primer autor y año de publicación	Tipo de estudio	Participantes y tipo de cáncer	Régimen, dosis y frecuencia de irinotecán	Genotipos y prevalencia	Variables clínicas evaluadas	Resultados	Discusión
<b>Eficacia y tolerancia</b>							
Páez <i>et al.</i> 2019 <sup>16</sup>	EECC intervencionista Fase II	<b>Primera línea</b> Colon 82 pacientes	FOLFIRI Grupo control: dosis estándar Grupo intervención: *1/*1: 300 mg/m <sup>2</sup> y *1/*28: 260 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 37 (46,8%) (13, 32,5% grupo intervención, 24, 61,5% grupo control) *1/*28: 42 (53,2%) (27, 67,5% grupo intervención, 15, 38,5% grupo control)	Objetivos primarios: – TRO – EA Secundarios: – SLP y SG	TRO: 67,5% vs. 43,6% (p = 0,001) Toxicidad grave: 22,5% vs. 20,5% SLP: 8,6 vs. 8,2 (p = 0,46) SG: 26,0 vs. 17,6 (p = 0,74)	Los pacientes con genotipo *1/*1 y *1/*28 pueden recibir dosis de irinotecán >180 mg/m <sup>2</sup> del esquema FOLFIRI y obtener mejores tasas de respuesta objetiva sin un incremento significativo de la toxicidad asociada. No se observaron diferencias en SLP ni SG, seguramente debido al reducido tamaño muestral.
Lu <i>et al.</i> 2014 <sup>19</sup>	Estudio observacional retrospectivo de cohortes	<b>Primera línea</b> Colon 107 pacientes	FOLFIRI + bevacizumab Dos grupos de pacientes: Genotipado y escalada de dosis vs. sin genotipado ni escalada Dosis inicial *1/*1 y *1/*28: 180 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 120 mg/m <sup>2</sup> Subida de dosis cada 3 ciclos 30 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 61 (77,2%) *1/*28: 13 (16,5%) *28/*28: 5 (6,3%)	Objetivos primarios: – Tasas de respuesta clínica – SLP y SG Secundarios: – SLP y SG en función de respuesta completa – EA	Objetivo primario: Respuesta clínica 69,4% vs. 46,4%; p = 0,028 Secundarios: SLP: 12,1 vs. 9,4 meses (p = 0,025), SG p < 0,001	Un aumento escalado de las dosis de irinotecán permite unas mejores tasas de respuesta y aumento de la SLP. Entre los pacientes con mejores tasas de respuesta se logra una mejora de la SLP y de la SG.
Tsai <i>et al.</i> 2020 <sup>17</sup>	EECC intervencionista Fase III	<b>Primera línea</b> Colon 259 pacientes	FOLFIRI + bevacizumab Grupo control: dosis estándar Grupo intervención: dosis creciente por genotipo: *1/*1: 260 mg/m <sup>2</sup> y *1/*28: 240 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 197 (76,6%) *1/*28: 57 (21,5%) *28/*28: 5 (1,9%)	Objetivo primario: – SLP Objetivos secundarios: – TRO – Ratio de control de la enfermedad – SG – EA – Ratio metastectomía	SLP: 14 vs. 10 (HR 0,539) (0,39-0,73), p < 0,001 TRO: p < 0,001 RCE: p = 0,007 SG: 30 vs. 22 (HR 0,693) (0,503-0,955), p < 0,025 EA (III/IV): p = 0,520	Independientemente del estado del gen <i>KRAS</i> , con el genotipado del <i>UGT1A1</i> pueden tolerar dosis crecientes de irinotecán y potencialmente lograr un resultado clínico más favorable sin un aumento significativo de la toxicidad.
Phelip <i>et al.</i> 2016 <sup>20</sup>	EECC intervencionista Fase II	<b>Primera línea</b> Colon 23 pacientes	Altas dosis (HD)-FOLFIRI + cetuximab *1/*1 y *1/*28: 260 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 220 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 8 (34,6%) *1/*28: 13 (53,9%) *28/*28: 2 (11,5%)	Objetivo primario: – Tasas de resecabilidad Objetivo secundario: – EA	21 de 26 pacientes Los resultados obtenidos mostraron que se consiguieron elevadas tasas de respuesta tumoral (82,6% en aquellos pacientes que recibieron los 6 ciclos de tratamiento), y una elevada tasa de resección de metástasis hepáticas (80,7%)	Las HD guiadas por el genotipo permiten lograr mejores tasas de respuestas, y por tanto hay tasas de resecabilidad superiores en el grupo de altas dosis, sin condicionar la toxicidad.
Boisdron-Celle <i>et al.</i> 2017 <sup>21</sup>	EECC intervencionista Fase II	<b>Segunda línea</b> 85 pacientes con cáncer colorrectal avanzado	FOLFIRI + cetuximab *1/*1: 210 mg/m <sup>2</sup> , incrementando 20% por ciclo hasta 293 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 180 mg/m <sup>2</sup> , incrementando 20% por ciclo hasta 274 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 126 mg/m <sup>2</sup> , incrementando 10% por ciclo hasta 153 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 44 (51,8%) *1/*28: 34 (40,0%) *28/*28: 7 (8,2%)	Objetivo primario: – TRO Objetivos secundarios: – SLP – EA	Dosis media tolerada: *1/*1: 224 SD 37 mg/m <sup>2</sup> (% de eliminación de metástasis, 150-299 mg/m <sup>2</sup> ), *1/*28: 196 SD 36 mg/m <sup>2</sup> (% de eliminación de metástasis, 137-274 mg/m <sup>2</sup> ). La TRO observada fue del 25,8%. Treinta y siete pacientes (43,5%) pudieron someterse a una resección secundaria de metástasis. La TRO en pacientes con el genotipo *28/*28 (*28/*28) fue la misma que en los otros dos grupos de pacientes que recibieron dosis considerablemente más altas (p = 0,739) La mediana de la SLP en la población general fue de 181 días [94;201]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de SLP en los tres subgrupos (200, 132 y 121 días para los pacientes con los genotipos *1/*1, *1/*28 y *28/*28, respectivamente) (p = 0,500) No se observaron diferencias significativas en términos de neutropenia y diarrea o al comparar los resultados por subgrupos según el polimorfismo <i>UGT1A1</i>	No se observaron diferencias en eficacia ni tolerancia en los tres grupos de pacientes. La incidencia de efectos adversos fue del 33,3%, similar a las descritas en otros estudios.

**Tabla 3 (cont.).** Características de los estudios incluidos en relación con la eficacia de irinotecán a dosis altas

Primer autor y año de publicación	Tipo de estudio	Participantes y tipo de cáncer	Régimen, dosis y frecuencia de irinotecán	Genotipos y prevalencia	Variables clínicas evaluadas	Resultados	Discusión
<b>Eficacia y tolerancia</b>							
Lu et al. 2015 <sup>22</sup>	Estudio observacional retrospectivo de cohortes	<b>Primera línea</b> Colon 70 pacientes	FOLFIRI + bevacizumab Dos grupos de pacientes: *1/*1; *1/*28 y *28/*28 Genotipado y escalada de dosis vs. sin genotipado ni escalada Dosis inicial *1/*1 y *1/*28: 180 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 120 mg/m <sup>2</sup> Subida de dosis cada 3 ciclos 30 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1 y *1/*28: 64 (92,86%) *28/*28: 6 (7,14%)	Objetivo primario: – Tasas de respuesta y ratio de control de la enfermedad Objetivos secundarios: – SLP – EA	Comparar Grupo *1/*1 y *1/*28 vs. *28/*28 Tasas de respuesta: 76,9% vs. 20,0%; p < 0,001 RCE: 93,8% vs. 40,0%; p < 0,001 Las dosis escaladas de irinotecán fueron: *1/*1: 260 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 240 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 180 mg/m <sup>2</sup>	La escalada de dosis de irinotecán en los genotipos no mutados permite alcanzar dosis superiores y con ello mejores tasas de respuesta y control de la enfermedad, y se observan diferencias estadísticamente significativas en SLP, sin aumentar la incidencia de efectos adversos.
Hebbar et al. (2013) <sup>23</sup>	EECC intervencionista Fase II	<b>Primera línea</b> Cáncer colorrectal metastásico irresecable 18 pacientes	FOLFIRI Dosis de irinotecán: 260 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 2 (11,1%) *1/*28: 16 (88,9%) *28/*28: 0,0%	Objetivo primario: – Eliminación completa de las metástasis Objetivos secundarios: – Tasa de radiofrecuencia, tasa de resección quirúrgica, TRO, SLP, SG y seguridad	Se consiguió la eliminación completa de metástasis en un 33,3% de los pacientes La TRO fue del 44% SLP: 15,3 meses SG: 33,7 meses Seguridad: ningún caso de toxicidad grado IV ni muerte	El régimen HD-FOLFIRI fue bien tolerado, con sólo cinco toxicidades de grado 3. El empleo de estas dosis mayores permite una mejor eliminación de las metástasis y aumento de la SG.
Manfredi et al. 2015 <sup>24</sup>	EECC intervencionista Fase II	<b>Primera línea</b> Colon 54 pacientes	FOLFIRI + bevacizumab Dosis de irinotecán 260 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 40 (46,5%) *1/*28: 46 (53,4%)	Objetivos primarios: – TRO – EA	TRO en el grupo *1/*1: 18 (45,0%) TRO en el grupo *1/*28: 126 (56,5%) EA grupo *1/*1: 11 (27,5%) EA grupo *1/*28: 8 (17,4%)	Las TRO observadas (aproximadamente 53-59%) no parecen ser superiores a las observadas con el régimen FOLFIRI en otros estudios (47-49%). En relación con la toxicidad, el ensayo tuvo que discontinuarse al haberse cumplido uno de los criterios de discontinuación (≥ 3 eventos de toxicidad severa). A pesar de estos eventos iniciales, la toxicidad fue manejable; después de una reducción de la dosis, la mayoría de los pacientes continuó recibiendo tratamiento con una tolerancia aceptable.
<b>Tolerancia</b>							
Kim et al. 2015 <sup>12</sup>	EECC intervencionista Fase I	<b>Primera línea</b> Pacientes con CCR 43 pacientes	FOLFIRI, con dosis crecientes de irinotecán	*1/*1: 31 (73,07%) *1/*28: 9 (23,07%) *28/*28: 1 (3,84%)	Objetivo primario: – Dosis máxima tolerada	Para no mutados *28 y *6: 330 mg/m <sup>2</sup> Para heterocigotos: hasta 300 mg/m <sup>2</sup> Para homocigotos mutados: 150 mg/m <sup>2</sup>	La escalada de dosis de irinotecán en el esquema FOLFIRI es tolerada por los pacientes que no son homocigotos mutados o doble heterocigotos para *28 y *6.
Kim et al. 2013 <sup>15</sup>	EECC intervencionista Fase I	<b>Primera línea</b> Pacientes con CCR 50 pacientes	Irinotecán con capecitabina. Dosis creciente	*1/*1: 37 (74,19%) *1/*28: 12 (22,58%) *28/*28: 1 (3,22%)	Objetivo primario: – Dosis máxima tolerada	Para no mutados *28 y *6: 380 mg/m <sup>2</sup> Para heterocigotos: hasta 380 mg/m <sup>2</sup> Para homocigotos mutados: 240 mg/m <sup>2</sup>	Los resultados del estudio indican el uso de dosis crecientes en los pacientes que no son homocigotos mutados o doble heterocigotos para *28 y *6.

**Tabla 3 (cont.).** Características de los estudios incluidos en relación con la eficacia de irinotecán a dosis altas

Primer autor y año de publicación	Tipo de estudio	Participantes y tipo de cáncer	Régimen, dosis y frecuencia de irinotecán	Genotipos y prevalencia	Variables clínicas evaluadas	Resultados	Discusión
<b>Tolerancia</b>							
Toffoli G <i>et al.</i> 2017 <sup>14</sup>	EECC intervencionista Fase I	Primera línea Colon 48 pacientes	FOLFIRI + bevacizumab Sólo pacientes *1/*1 o *1/*28	*1/*1: 25 (52,0%) *1/*28: 23 (47,9%)	Límite para subir dosis son EA grados 3 y 4	Las dosis escaladas de irinotecán fueron: *1/*1: 310 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 260 mg/m <sup>2</sup>	La DMT de irinotecán en FOLFIRI más bevacizumab es de 310 mg/m <sup>2</sup> para los pacientes <i>UGT1A1</i> *1/*1 y 260 mg/m <sup>2</sup> para los pacientes *1/*28.
Toffoli G <i>et al.</i> 2010 <sup>11</sup>	EECC intervencionista Fase I	Primera línea Colon 59 pacientes	FOLFIRI Sólo pacientes *1/*1 o *1/*28 Dosis inicial irinotecán 215 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 32 (55,5%) *1/*28: 22 (38,0%) *28/*28: 5 (6,5%)	Límite para subir dosis son EA grados 3 y 4	Las dosis escaladas de irinotecán fueron: *1/*1: 370 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 310 mg/m <sup>2</sup>	La dosis recomendada de 180 mg/m <sup>2</sup> de irinotecán en FOLFIRI es considerablemente inferior a la dosis que puede tolerarse cuando se excluyen los pacientes con el genotipo <i>UGT1A1</i> *28/*28. Los estudios prospectivos basados en el genotipo deberían probar la eficacia de dosis más altas de irinotecán en el esquema de FOLFIRI.
Marcuello <i>et al.</i> 2011 <sup>10</sup>	EECC intervencionista Fase IV	Primera línea Colon 94 pacientes	FOLFIRI Escalada de dosis de irinotecán	*1/*1: 42 (45%) *1/*28: 38 (40%) *28/*28: 4 (15%)	Objetivo primario: - Dosis máxima tolerada	Dosis máxima tolerada: *1/*1: 390 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 340 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 130 mg/m <sup>2</sup>	La dosis recomendada de 180 mg/m <sup>2</sup> para el irinotecán en FOLFIRI es considerablemente inferior a la dosis tolerable cuando se excluyen los pacientes con el genotipo <i>UGT1A1</i> *28/*28.

CCR: cáncer colorrectal; DMT: dosis máxima tolerada; EA: efectos adversos; EECC: ensayo clínico; HD: altas dosis; HR: *hazard ratio*; RCE: ratio de control de la enfermedad; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetivo.

95% [IC 95% 0,84-0,94] teniendo en cuenta el total de estudios incluidos y, específicamente de 1 (IC 95% 1-1) considerando los estudios que hacen referencia a efectividad y de 0,83 (IC 95% 0,71-0,92) los artículos que hacen referencia a seguridad.

En la figura 1 se representa el diagrama de flujo adaptado de PRISMA para el proceso de inclusión de estos 13 estudios, 6 de los cuales evalúan toxicidad, y 7 tanto eficacia como toxicidad, en pacientes en tratamiento con irinotecán a dosis altas para CCRm.

En la tabla 3 se exponen las características descriptivas de los trabajos revisados, incluyendo tipo de estudio, participantes, régimen, dosis y frecuencia de irinotecán, genotipos y prevalencia, variables clínicas evaluadas, resultados y discusión.

## Participantes

Se incluyeron un total de 992 pacientes en tratamiento con irinotecán dentro del esquema FOLFIRI para CCRm. En todos los casos, irinotecán se administró como primera línea (12; 92,3%), excepto en un estudio en el que se administró como segunda línea (1; 7,7%).

## Nivel de evidencia de los estudios

La evaluación de la calidad de los estudios observacionales se realizó utilizando la escala de NOS, destacando que todos los estudios observacionales tuvieron un alto nivel de calidad (Tabla 5). La evaluación de la calidad de los ensayos clínicos, realizada mediante la escala de Jadad, mostró que los ensayos clínicos fase III y IV incluidos en la presente revisión en relación con la eficacia y/o seguridad de irinotecán a altas dosis son de baja calidad, ya que los 11 (100%) ensayos clínicos obtuvieron una puntuación  $\leq 3$  y ninguno obtuvo una puntuación  $\geq 5$  puntos para ser considerado un ensayo clínico "riguroso" (Tabla 6).

## Resultados de los estudios que evalúan la eficacia y seguridad de irinotecán a dosis superiores a 180 mg/m<sup>2</sup>

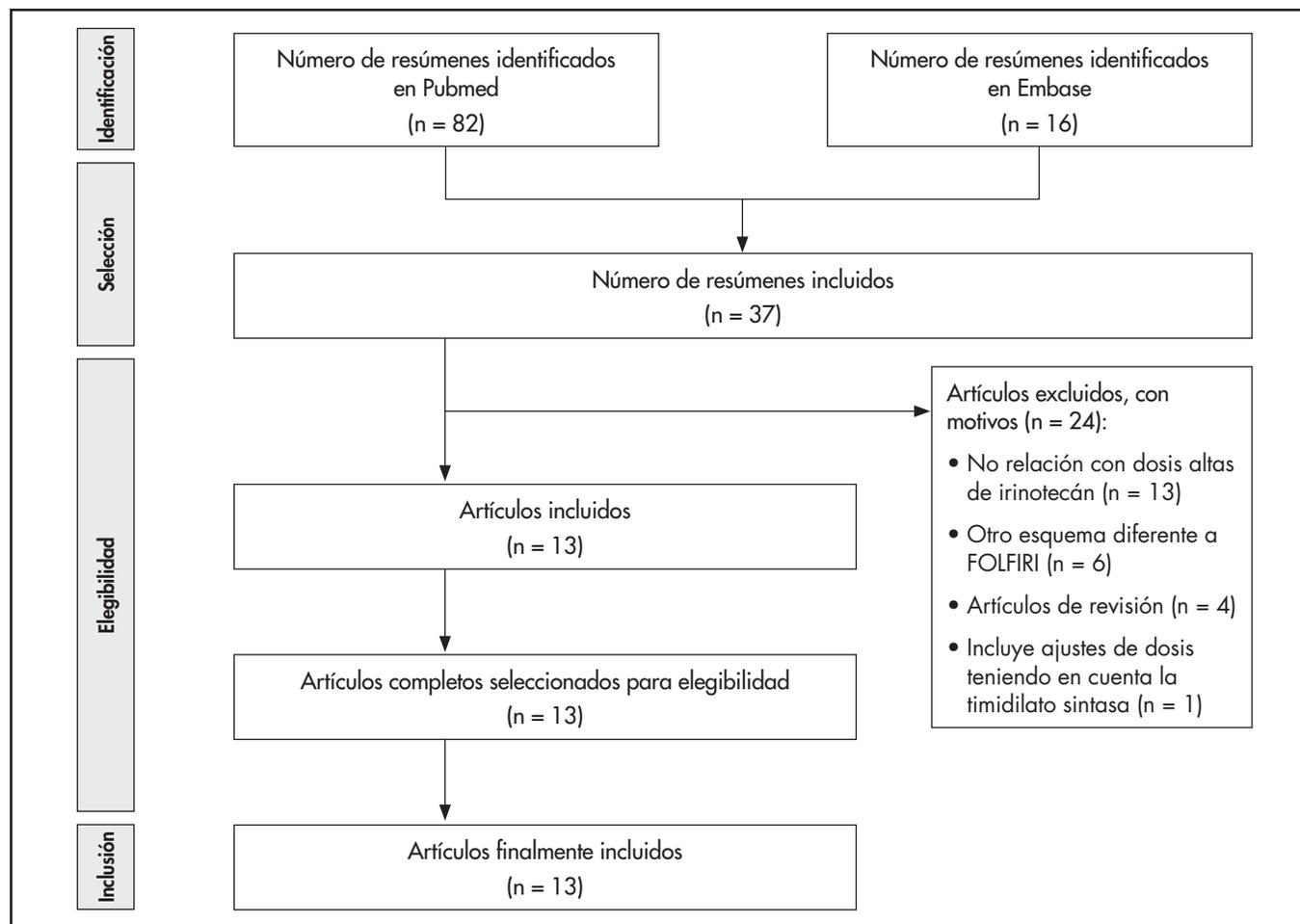
En relación con los trabajos que evaluaron resultados de eficacia y seguridad del uso de irinotecán a dosis altas en pacientes no portadores

**Tabla 4.** Criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos<sup>25</sup>

Grado de toxicidad	Criterios
1	Grado 1. Leve; asintomáticos o síntomas leves; únicamente observación; no indicada intervención.
2	Grado 2. Moderada; mínima intervención local o no invasiva; limitación de las actividades de la vida diaria adecuadas a la edad.
3	Grado 3. Grave o médicamente significativa, pero sin riesgo vital inmediato; hospitalización o prolongación de la hospitalización; incapacitante que limita las actividades de autocuidado.
4	Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente.
5	Grado 5. Muerte relacionada con el EA.

EA: evento adverso.

Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos incluidos y excluidos en cada estadio.



del alelo *UGT1A1*\*28, seis de los siete estudios se mostraron favorables al aumento de dosis (Tabla 3). De entre los favorables, en el estudio llevado a cabo por Páez D *et al.*<sup>16</sup> los pacientes fueron aleatorizados a recibir FOLFIRI a altas dosis (FOLFIRI-AD) versus FOLFIRI, recibiendo el brazo experimental 300 mg/m<sup>2</sup> en pacientes *nativos* y 260 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con genotipo *UGT1A1* \*1/\*28 frente a 180 mg/m<sup>2</sup> en el grupo control. La respuesta fue evaluada como TRO según criterios RECIST 1.1, SLP y SG, encontrándose tasas de respuesta objetiva superiores en aquellos pacientes que recibieron dosis más altas de irinotecán (67,5% versus 43,6%; *p* = 0,001), sin un incremento significativo de la toxicidad asociada (toxicidad grave: 22,5% versus 20,5%), pero no demostrando superior SLP ni SG.

Por otro lado, en el trabajo realizado por Lu *et al.*<sup>19</sup>, se evaluó como objetivo principal la tasa de respuesta clínica (TRC), SLP y SG entre el grupo sin escalada de dosis y el grupo con escalada de dosis. En este caso, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables estudiadas (Tabla 3). En dicho trabajo se clasificaron los pacientes en dos grupos: un brazo con pacientes sin escalada de dosis y otro brazo con

escalada de dosis; los pacientes con genotipo *UGT1A1* \*1/\*1 y \*1/\*28 recibieron inicialmente una dosis de 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán y los pacientes con genotipo homocigoto para el alelo \*28 recibieron una dosis inicial de 120 mg/m<sup>2</sup>, y en los del grupo de escalada de dosis se aumentó la dosis de irinotecán 30 mg/m<sup>2</sup> cada tres ciclos, observándose que la respuesta clínica fue superior en los pacientes en los que se realizó el aumento (69,4 versus 46,4%; *p* = 0,028), sin diferencias estadísticamente significativas en relación con los efectos adversos grado 3/4 en los dos grupos (*p* = 0,189).

Estos resultados van en línea con los encontrados por Tsai *et al.*<sup>17</sup>, que evaluaron, junto con la toxicidad, la eficacia (como TRO) de diferentes dosis de irinotecán en pacientes tratados con el esquema FOLFIRI-bevacizumab en primera línea de tratamiento. Se establecieron dos grupos, uno control y otro experimental. El grupo experimental fue tratado con dosis crecientes de irinotecán según el genotipo (*nativo*: 260 mg/m<sup>2</sup> y heterocigotos: 240 mg/m<sup>2</sup>) y se estableció como objetivo principal la evaluación de la SLP, y como secundarios la TRO, ratio de control de la enfermedad (RCE) y la

Tabla 5. Evaluación de la calidad metodológica con la escala de NOS para estudios observacionales<sup>26,27</sup>

Estudio	Selección (S) 1	S2	S3	S4	Compatibilidad (C)1	Variable principal (O)1	O2
Lu <i>et al.</i> 2015	-	-	*	*	-	**	-
Lu <i>et al.</i> 2014	*	*	*	*	-	**	-

**Tabla 6.** Evaluación de la calidad metodológica con la escala de Jadad para ensayos clínicos<sup>28</sup>

Estudio	Pregunta (P1)	P2	P3	P4	P5	P6	P7	Total
Tsai <i>et al.</i> 2020	1	1	0	0	0	NA	1	3
Paez <i>et al.</i> 2019	1	1	0	0	0	NA	1	3
Manfredi <i>et al.</i> 2015	0	0	NA	0	0	NA	1	1
Kim <i>et al.</i> 2015	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Kim <i>et al.</i> 2013	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Toffoli G <i>et al.</i> 2015	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Toffoli G <i>et al.</i> 2009	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Marcuello <i>et al.</i> 2011	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Hebbar <i>et al.</i> 2013	0	0	NA	0	0	NA	1	1
Phelip <i>et al.</i> 2016	0	0	NA	0	0	NA	1	1
Boisdron-Celle <i>et al.</i> 2017	0	0	NA	0	0	NA	0	0

NA: no aplica.

SG: Los resultados obtenidos fueron: SLP: 14 *versus* 10 meses (*hazard ratio* [HR] 0,539 [0,39-0,730];  $p < 0,001$ ); TRO:  $p < 0,001$ ; RCE:  $p = 0,007$ , y SG: 30 *versus* 22 meses (HR 0,693 [0,503-0,955];  $p < 0,025$ ). Los autores concluyeron que los pacientes con CCRm, independientemente del estatus de *KRAS*, mediante el genotipo de *UGT1A1* pueden llegar a tolerar dosis superiores de irinotecán y lograr así un resultado clínico favorable, sin un aumento significativo de la toxicidad.

Otro de los trabajos que evaluó conjuntamente la eficacia del aumento de dosis de irinotecán según el genotipo de *UGT1A1* y la seguridad fue el realizado por Phelip *et al.*<sup>20</sup>; en este estudio se incluyeron pacientes no previamente tratados y que presentaban metástasis hepáticas potencialmente resecables, recibiendo tratamiento con seis ciclos de FOLFIRI-AD + cetuximab. Los pacientes con genotipo *Wild-type* y heterocigotos ( $*1/*1$  y  $*1/*28$ ) recibieron una dosis de irinotecán de 260 mg/m<sup>2</sup>, mientras que los pacientes con genotipo homocigoto mutado ( $*28/*28$ ) recibieron 220 mg/m<sup>2</sup>. Como objetivo principal se estableció la evaluación de las tasas de resecabilidad obtenidas y la seguridad del esquema. Los resultados obtenidos mostraron que se consiguieron elevadas tasas de respuesta tumoral (82,6% en aquellos pacientes que recibieron los seis ciclos de tratamiento), y una elevada tasa de resección de metástasis hepáticas (80,7%), sin toxicidad intolerable.

Por otro lado, Boisdron-Celle *et al.*<sup>21</sup> llevaron a cabo una evaluación de la eficacia y seguridad del esquema FOLFIRI-cetuximab con altas dosis de irinotecán ( $*1/*1$ : 210 mg/m<sup>2</sup>, incrementando 20% en cada ciclo hasta un máximo de 293 mg/m<sup>2</sup>;  $*1/*28$ : 180 mg/m<sup>2</sup>, incrementando un 20%/ciclo hasta 274 mg/m<sup>2</sup> y  $*28/*28$ : 126 mg/m<sup>2</sup>, incrementando un 10% cada ciclo hasta un máximo de 153 mg/m<sup>2</sup>) sin grupo control. El objetivo primario de este estudio fue la TRO, objetivándose una respuesta en el 25,8% de los pacientes y permitiendo a un 43,5% de los pacientes someterse a una resección secundaria de las metástasis. Con este escalado de dosis, los autores no observaron diferencias significativas en TRO ni SLP en los tres grupos de pacientes y, a pesar de utilizar un rango muy amplio de dosis de irinotecán, tampoco se observaron diferencias en relación con la seguridad.

En el estudio llevado a cabo por Lu *et al.*<sup>22</sup>, en el cual fueron incluidos pacientes con CCRm en primera línea de tratamiento recibiendo el esquema FOLFIRI-bevacizumab, se llevó a cabo la estratificación en dos grupos de pacientes: grupo 1:  $*1/*1$ ,  $*1/*28$ , y grupo 2:  $*28/*28$ . En el primer grupo se inició el tratamiento con dosis de irinotecán de 180 mg/m<sup>2</sup> para pacientes *nativos* y heterocigotos y se llevó a cabo una escalada

de dosis cada tres ciclos (aumentando en 30 mg/m<sup>2</sup>, hasta un máximo de 260 mg/m<sup>2</sup> para el genotipo *nativo* y 240 mg/m<sup>2</sup> para el heterocigoto). En el grupo 2 se inició el tratamiento con 120 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán (máxima dosis tras escalada de 210 mg/m<sup>2</sup>). Como objetivo principal se estableció la TRO y la ratio de control de la enfermedad (RCE), así como la SLP, comparándose el grupo *nativo*-heterocigoto (grupo 1) con homocigoto mutado (grupo 2) y observándose los siguientes resultados: TRO: 76,9% *versus* 20,0%;  $p < 0,001$ ; RCE: 93,8% *versus* 40,0%;  $p < 0,001$ ; sin aumentar la incidencia de efectos adversos.

Hebbar *et al.*<sup>23</sup> estudiaron si una estrategia combinando quimioterapia con FOLFIRI a dosis altas en pacientes con genotipo *UGT1A1*  $*1/*1$  o  $*1/*28$ , junto con ablación por radiofrecuencia y cirugía, era capaz de aumentar el aclaramiento de metástasis hepáticas y la supervivencia en pacientes con CCRm. Los autores observaron una eliminación completa de las metástasis en un 33,3% de los pacientes sin ningún caso de toxicidad grado 4 ni muerte, así como un aumento de la SG, y concluyeron que el uso de altas dosis de FOLFIRI puede representar una alternativa en pacientes no aptos para terapias dirigidas, aunque el estudio se detuvo por un reclutamiento insuficiente.

Finalmente, y en contraposición con el resto de estudios, en el de Manfredi *et al.*<sup>24</sup>, en el que se utilizaron dosis altas de irinotecán (260 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con genotipo *Wild-type* y heterocigotos ( $*1/*1$  y  $*1/*28$ ), se observaron TRO del 45,0% en el grupo  $*1/*1$  y del 56,5% en el grupo  $*1/*28$ , las cuales fueron similares a las observadas en otros estudios sin escalada de dosis. En relación con la toxicidad, debido a que los autores inicialmente definieron como criterios para discontinuar el estudio: 1)  $\leq 7$  pacientes con una respuesta objetiva (OR), y 2)  $\geq 3$  pacientes con toxicidad severa, y en los análisis provisionales observaron que 2 pacientes del grupo 1: *UGT1A1*  $*1/*1$  presentaron neutropenia grado 4, 6 (4 en el  $*1/*1$  y 2 en el grupo  $*1/*28$ ) diarrea grado 3, y 2 del grupo  $*1/*1$  neutropenia febril, el estudio se detuvo, aunque la seguridad fue aceptable al reducir la dosis.

### Resultados de los estudios que evalúan la seguridad de irinotecán a dosis superiores a 180 mg/m<sup>2</sup>

Varios estudios han evaluado la dosis máxima tolerada (DMT) de irinotecán en el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*. Uno de

los primeros estudios fue llevado a cabo en el año 2010 por Toffoli *et al.*<sup>11</sup>, y en él describió que los pacientes  $*1/*1$  podían tolerar una DMT de 370 mg/m<sup>2</sup> y los  $*1/*28$  de 310 mg/m<sup>2</sup>. Estos resultados fueron corroborados posteriormente por Marcuello *et al.*<sup>10</sup>, que encontraron unas DMT de 390 mg/m<sup>2</sup> y 340 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Un estudio más reciente, de Kim *et al.*<sup>12</sup>, publicado en 2015, describió unas DMT de 330 mg/m<sup>2</sup> y 300 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. En un estudio posterior publicado en 2017, Toffoli *et al.*<sup>14</sup> determinaron la DMT de irinotecán en pacientes con CCRm tratados en primera línea con FOLFIRI-bevacizumab. La DMT fue de 310 mg/m<sup>2</sup> y 260 mg/m<sup>2</sup> para los pacientes con genotipos  $UGT1A1 *1/*1$  y  $*1/*28$ , respectivamente. Además, otro estudio liderado por Kim *et al.*<sup>15</sup> evaluó la DMT en pacientes tratados con el esquema XEIRI (capecitabina-irinotecán). En él halló una DMT de 380 mg/m<sup>2</sup> para los pacientes *nativos* y heterocigotos, y de 240 mg/m<sup>2</sup> para los homocigotos mutados. Finalmente, Kim *et al.*<sup>12</sup> observaron que la DMT de irinotecán en el esquema FOLFIRI para pacientes no mutados es de 330 mg/m<sup>2</sup>, para heterocigotos de hasta 300 mg/m<sup>2</sup> y para homocigotos de 150 mg/m<sup>2</sup>.

## Discusión

La actividad antineoplásica de irinotecán, así como su toxicidad, dependen de la acción de su metabolito, el SN-38, concretamente de la concentración plasmática del mismo, y ésta no sólo depende de la dosis administrada de irinotecán, sino también de su metabolismo y velocidad de eliminación<sup>29</sup>. De ese modo, las variantes que disminuyen la transcripción del gen  $UGT1A1$ , como el alelo  $*28$ , provocan una reducción en la eliminación del SN-38 y, por tanto, un aumento de la toxicidad. Es decir, en función del genotipo del gen  $UGT1A1$  podemos describir dos tipos de pacientes: con un aclaramiento adecuado de irinotecán ( $*1/*1$  y  $*1/*28$ ) o con un aclaramiento reducido ( $*28/*28$ ). Sin embargo, esta característica no fue considerada en los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia del esquema FOLFIRI en CCRm<sup>1</sup>. Es probable que una selección de los superiores en función de este genotipo hubiese permitido el empleo de dosis superiores en los pacientes no mutados, con una potencial mejor respuesta clínica.

A diferencia de lo que sucede con las mutaciones en el gen  $DPYD$ , que anulan la actividad de su proteína y cuya frecuencia alélica es baja, la del  $*28$  es aproximadamente del 30%<sup>4</sup>, es decir, alrededor de un 10% de la población es portadora de la mutación en forma homocigota (pacientes con síndrome de Gilbert), siendo éste uno de los motivos por el cual en los ensayos clínicos iniciales de seguridad sobre el irinotecán (fase I) no se pudo aumentar la dosis por encima de 180 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, diversos estudios postautorización han analizado la eficacia y seguridad del empleo de dosis altas de irinotecán (> 180 mg/m<sup>2</sup>) en el esquema FOLFIRI para el tratamiento del CCRm, en función del genotipo de  $UGT1A1$  de los pacientes. Los resultados publicados indican que dosis superiores a 180 mg/m<sup>2</sup> son toleradas por los pacientes no homocigotos mutados ( $*28/*28$ ) para el gen  $UGT1A1$ , y que estos pacientes no sólo toleran dosis más altas, sino que con el empleo de éstas logran mejores resultados de eficacia, tanto en términos de TRO<sup>16,19,21</sup> como de SLP<sup>17,19,23</sup> e incluso, en algún caso, en SG<sup>19,23</sup>. Únicamente uno de los estudios incluidos en la presente revisión no mostró diferencias con el empleo de dosis mayores de irinotecán en pacientes no mutados en  $UGT1A1$ <sup>24</sup>. No obstante, este estudio presenta algunas limitaciones, como que no hubo grupo comparador que no recibiese altas dosis de irinotecán y que el estudio no se pudo

completar por cumplir uno de los dos criterios de discontinuación definidos antes de iniciar el estudio (en relación con la toxicidad), siendo, como definieron los mismos autores, unos criterios muy estrictos y no adaptados a la práctica clínica. El resto de los trabajos referenciados, a pesar de existir cierta variabilidad en su diseño, permiten establecer que, en términos generales, el aumento de dosis de irinotecán hasta un máximo de 260 mg/m<sup>2</sup> (en pacientes *nativos* o heterocigotos para  $UGT1A1$ ) logra mayor TRO<sup>16,19,21</sup>, control de la enfermedad<sup>17,22</sup>, resecabilidad de metástasis hepáticas<sup>20,23</sup> o SLP<sup>17,19,23</sup> e incluso SG<sup>19,23</sup>.

Este aumento de eficacia, además, no se ve condicionado por una mayor toxicidad. La DMT de irinotecán en el esquema FOLFIRI depende del genotipo de  $UGT1A1$ . Los pacientes  $*1/*1$  y  $*1/*28$  pueden tolerar dosis de hasta 310-390 mg/m<sup>2</sup><sup>10,12,14,15,24</sup>.

Por lo tanto, todo parece indicar que los pacientes no mutados de forma homocigota (es decir, el 90% de los mismos), podrían estar siendo infra-dosificados con el esquema FOLFIRI. Respecto a los pacientes  $*28/*28$ , varios estudios han demostrado que este subgrupo es el que presenta un mayor riesgo de toxicidad grave<sup>6,79,17,28</sup>. Así lo explicita también la ficha técnica de la FDA<sup>19</sup>. Además, los estudios liderados por Marcuello y Kim sugieren que estos pacientes presentan una DMT < 180 mg/m<sup>2</sup>.

Esta revisión sistemática presenta algunas limitaciones. Primero, sólo se incluyeron 11 ensayos clínicos aleatorizados y 2 estudios observacionales debido a la falta de datos publicados. Segundo, la evidencia revisada es heterogénea, ya que incluye diferentes tipos de estrategias de ajuste de dosis según genotipo, diferentes combinaciones de quimioterapia y diferentes variables de estudio. Tercero, no fue posible realizar un análisis estadístico para comparar los datos, limitado por la heterogeneidad, debida probablemente, de nuevo, a la escasa evidencia disponible. Cuarto, según la escala de Jadad *et al.*, la mayoría de los ensayos clínicos obtuvieron una puntuación ≤ 3, lo que corrobora la falta de estudios bien diseñados para abordar este tema e insta a investigar en este campo. Finalmente, nuestros resultados deben interpretarse teniendo en cuenta el sesgo de publicación asociado a la posible retención de resultados negativos. Como consecuencia de estas limitaciones, las conclusiones deben confirmarse mediante estudios aleatorizados centrados, principalmente, en el estudio de la eficacia de dosis superiores de irinotecán a las recomendadas en ficha técnica en pacientes con CCRm tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de  $UGT1A1$ .

En conclusión, la presente revisión sistemática constata la conveniencia de considerar establecer las dosis altas de irinotecán dentro del esquema FOLFIRI en función de los polimorfismos del gen  $UGT1A1$ , aumentando así las probabilidades de una correcta respuesta clínica.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

Agradecemos a Miriam Basagaña (documentalista en el Hospital Universitario Vall d'Hebron) la ayuda en la búsqueda bibliográfica.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):807-14.
- Gupta E, Iestingi TM, Mick R, Ramírez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res.* 1994;54(14):3723-5.
- Wasserman E, Myara A, Lokiec F, Goldwasser F, Trivin F, Mahjoubi M, *et al.* Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol.* 1997;8(10):1049-51.
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, De Boer A, Oostra BA, *et al.* The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333(18):1171-5.
- Fernández Salazar JM, Remacha Sevilla A, Del Río Conde E, Baiget Bastús M. Distribution of the A(TA)<sub>n</sub>TAA genotype associated with Gilbert syndrome in the Spanish population. *Med Clin.* 2000;115(14):540-1.
- Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Río E, Gómez-Pardo M, Baiget M.  $UGT1A1$  gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2004;91(4):678-82.
- Rouits E, Boisdrón-Celle M, Dumont A, Guérin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different  $UGT1A1$  polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res.* 2004;10(15):5151-9.
- Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, *et al.* Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res.* 2000;60(24):6921-6.

9. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, *et al*. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1382-8.
10. Marcuello E, Pérez D, Paré L, Salazar J, Sebío A, Del Río E, *et al*. A genotype-directed phase IV dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil/leucovorin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011;105(1):53-7.
11. Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G, D'Andrea M, Azzarello G, Basso U, *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.
12. Kim KP, Hong YS, Lee JL, Bae KS, Kim HS, Shin JG, *et al*. A phase I study of UGT1A1 \*28/\*6 genotype-directed dosing of irinotecan (CPT-11) in Korean patients with metastatic colorectal cancer receiving FOLFIRI. *Oncol*. 2015;88(3):164-72.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Irinotecán Hospira® 20 mg/ml [Internet]; [consultado 01/04/2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT\\_65899.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT_65899.html)
14. Toffoli G, Sharma MR, Marangon E, Posocco B, Gray E, Mai Q, *et al*. Genotype-Guided Dosing Study of FOLFIRI plus Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(4):918-24.
15. Kim KP, Kim HS, Sym SJ, Bae KS, Hong YS, Chang HM, *et al*. A UGT1A1\*28 and \*6 genotype-directed phase I dose-escalation trial of irinotecan with fixed-dose capecitabine in Korean patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(6):1609-17.
16. Pérez D, Tobeña M, Fernández-Plana J, Sebío A, Virgili AC, Cirera L, *et al*. Pharmacogenetic clinical randomised phase II trial to evaluate the efficacy and safety of FOLFIRI with high-dose irinotecan (HD-FOLFIRI) in metastatic colorectal cancer patients according to their UGT1A1 genotype. *Br J Cancer*. 2019;120(2):190-5.
17. Tsai HL, Huang CW, Lin YW, Wang JH, Wu CC, Sung YC, *et al*. Determination of the UGT1A1 polymorphism as guidance for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer treated with first-line bevacizumab and FOLFIRI (PURE FIST). *Eur J Cancer*. 2020;138:19-29.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PloS Med*. 2009;6:e1000097.
19. Lu CY, Huang CW, Hu HM, Tsai HL, Huang CM, Yu FJ, *et al*. Prognostic advantage of irinotecan dose escalation according to uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) genotyping in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab combined with 5-fluorouracil/leucovorin with irinotecan in a first-line setting. *Transl Res*. 2014;164(2):169-76.
20. Phelip JM, Mineur L, De la Fouchardière C, Chatelut E, Quesada JL, Roblin X, *et al*. High Resectability Rate of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases After UGT1A1-Adapted High-Dose Irinotecan Combined with LV5FU2 and Cetuximab: A Multicenter Phase II Study (ERBIFORT). *Ann Surg Oncol*. 2016;23(7):2161-6.
21. Boisdron-Celle M, Metges JP, Capitain O, Adenis A, Raoul JL, Lecomte T, *et al*. A multicenter phase II study of personalized FOLFIRI-cetuximab for safe dose intensification. *Semin Oncol*. 2017;44(1):24-33.
22. Lu CY, Huang CW, Wu IC, Tsai HL, Ma CJ, Yeh YS, *et al*. Clinical Implication of UGT1A1 Promoter Polymorphism for Irinotecan Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Bevacizumab Combined with FOLFIRI in the First-Line Setting. *Transl Oncol*. 2015;8(6):474-9.
23. Hebbbar M, Truant S, Desauw C, Sergent-Baudson G, Cattani S, Piessen G, *et al*. High-dose FOLFIRI, surgery, and radiofrequency ablation for patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(4):1603-7.
24. Manfredi S, Bouché O, Rougier P, Dahan L, Llorca MA, Aparicio T, *et al*. High-Dose FOLFIRI plus Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Patients with Two Different UGT1A1 Genotypes. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(12):2782-8.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ*. 2008;336:924-6.
26. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, *et al*. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses [Internet]. 2014 [consultado 19/03/2021]. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm)
27. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:603-5.
28. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
29. Innocenti F, Schilsky RL, Ramírez J, Janisch L, Undevia S, House IK, *et al*. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2328-34.