

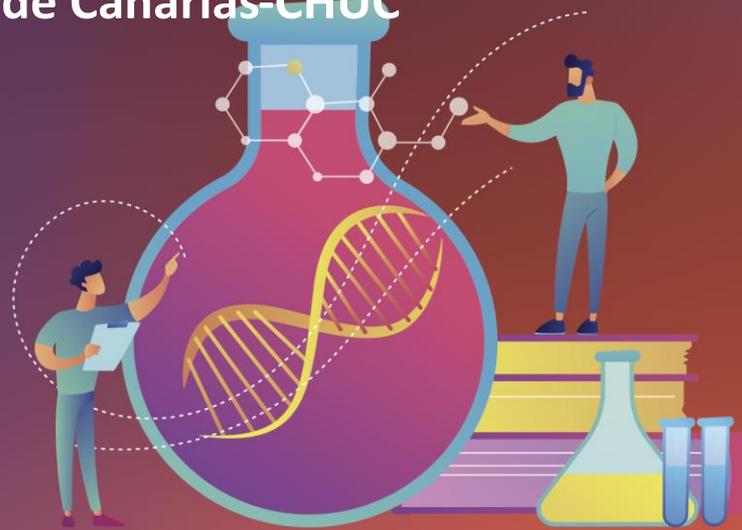
MEETING

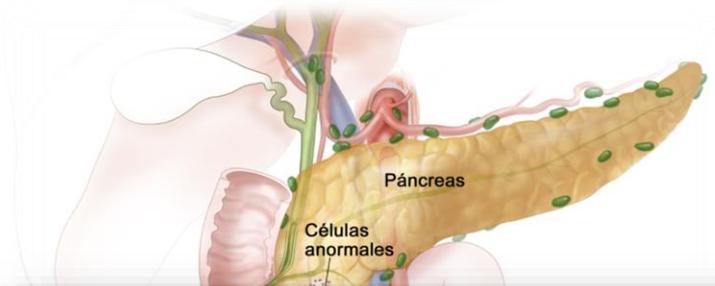
GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU RELEVANCIA CLÍNICA

RELEVANCIA DE UGT1 EN CANCER DE PÁNCREAS LORENZO CANTARELLI

Residente Farmacia Hospitalaria
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias-CHUC

ORGANIZA





National
Comprehensive
Cancer
Network®

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

FOLFIRINOX
for Metastatic



IRINOTEKAN



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

FOLFIRINOX or Gemt

pancreatic Cancer

Thierry Conroy, M.D., Pascal Hammel, M.D., Ph.D., Mohamed Hebbar, M.D., Alice C. Wei, M.D., C.M., Jean-Luc Raoul, M.D., Ph.D., Laurence Choné, M.D., Eric Francois, M.D., Pascal Artru, M.D., James J. Biagi, M.D., Thierry Lecomte, M.D., Ph.D., Eric Assenat, M.D., Ph.D., et al., for the Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group*

Conroy T et Al. 2018. NEJM. 379;25
N Engl J Med . 2011 May 12;364(19):18

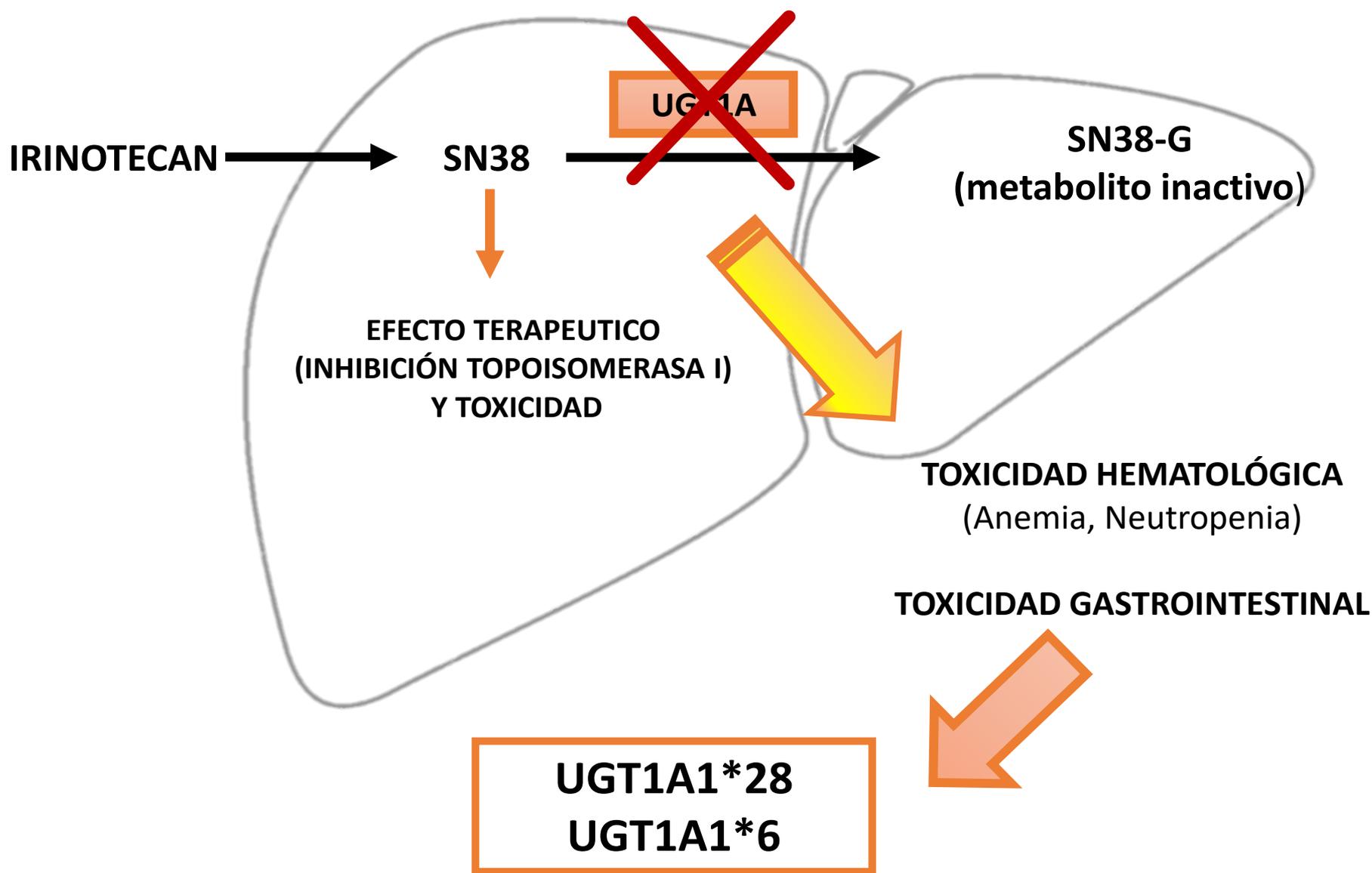
ORGANIZA



MEE
TING

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA





J Natl Cancer Inst. 2007;99:1290-1295.

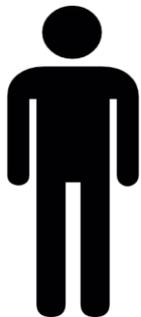
ORGANIZA



M E E
T I N G

**GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA**





IRINOTECAN



NO MUTADO

**RIESGO TOXICIDAD
ACEPTABLE**



¿¿DOSIS??



IRINOTECAN



**HETEROCIGOTICO
MUTADO**

**RIESGO TOXICIDAD
INTERMEDIO**



↓ ↓ **DOSIS**



IRINOTECAN



**HOMOCIGOTICO
MUTADO**

↑ ↑ **RIESGO TOXICIDAD**

J Natl Cancer Inst. 2007;99:1290-1295.

ORGANIZA



MEE
TING

**GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA**



FOLFIRINOX Y UGT1A

ORIGINAL ARTICLE

WILEY **Cancer Science**

Impact of *UGT1A1* genetic polymorphism on toxicity in unresectable pancreatic cancer patients undergoing FOLFIRINOX

**INCLUSIÓN DE PACIENTES HETEROCIGOTICOS
(*UGT1A1* *1/*28 y *1/*6)**

180 mg/m²
(FOLFIRINOX)
150 mg/m²
(mFOLFIRINOX)

**COMPARAR TOXICIDAD
UGT1A1 *1/6 vs *UGT1A1* *1/*1
UGT1A1 *1/*28 vs *UGT1A1* *1/*1**

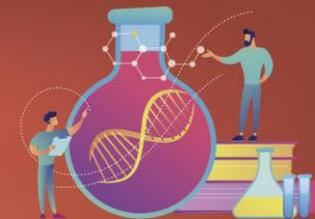
Cancer Science. 2019;110:707–716

ORGANIZA



M E E
T I N G

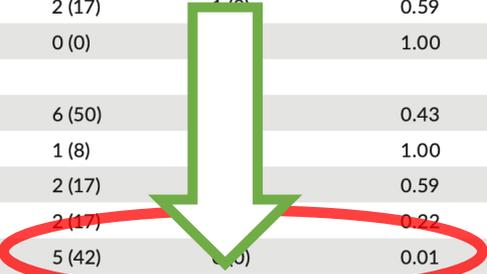
**GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA**



CTCAE version 4.0	Original FOLFIRINOX (n = 79)		Modified FOLFIRINOX (n = 120)		P value		
	WT (n = 54)	Hetero (n = 25)	WT (n = 64)	Hetero (n = 56)			
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
Treatment delivery							
Median number of cycles (range)							
Dose reduction							
Adverse events							
Hematological							
Leukopenia	15 (42)	10 (83)	7 (54)	0.20	14 (42)	14 (61)	0.13
Neutropenia	15 (42)	10 (83)	7 (54)	0.20	14 (42)	14 (61)	1.00
Neutropenia (grade IV)	2 (5)	6 (50)	4 (31)	0.43	6 (18)	5 (22)	0.75
Anemia	2 (5)	2 (17)	1 (8)	0.59	2 (6)	1 (4)	0.36
Thrombocytopenia	2 (4)	0 (0)	0 (0)	1.00	0 (0)	0 (0)	0.28
Non-hematological							
Febrile neutropenia	13 (28)	6 (50)	3 (23)	0.43	3 (9)	1 (4)	0.64
Fever	2 (4)	1 (8)	1 (8)	1.00	1 (3)	0 (0)	1.00
Nausea	2 (4)	2 (17)	1 (8)	0.59	1 (3)	0 (0)	1.00
Vomiting	1 (2)	2 (17)	2 (17)	0.22	1 (3)	0 (0)	1.00
Diarrhea	2 (4)	5 (42)	0 (0)	0.01	2 (6)	2 (9)	1.00
Fatigue	2 (4)	1 (8)	0 (0)	0.48	1 (3)	0 (0)	1.00
Anorexia	5 (9)	4 (33)	2 (15)	0.38	3 (9)	2 (9)	1.00
PSN	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1.00	1 (3)	0 (0)	1.00
Oral mucositis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.00	1 (3)	0 (0)	1.00

A DOSIS DE 180 mg/m2 LOS INDIVIDUOS HETEROCIGOTICOS UGT1A1 *1/*28 y *1/*6 DESARROLLAN MAS TOXICIDAD GI

A DOSIS DE 150 mg/m2 NO EXISTE DIFERENCIA EN TOXICIDAD



HETEROCIGOTOS REQUIEREN AJUSTE POSOLÓGICO

Cancer Science. 2019;110:707–716.



UGT1A1*28/*28 y *6/*6

CANCERS OF THE PANCREAS, SMALL BOWEL, AND HEPATOBILIARY TRACT

FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer patients with the double variant

Original Article

A multicenter

A UGT1A1 Genotype-Guided Dosing Study of Modified FOLFIRINOX in Advanced Pancreatic Cancer Patients

ABSTRACTS ORAL SESSION | VOLUME 26, SUPPLEMENT 7, VII95, NOVEMBER 01, 2015

Modified FOLFIRINOX in pancreatic cancer patients with double variant

Manish R. Sharma, MD¹; S. Robert Marsh, MD⁴; Mark F. K...

Kumiko Umemoto • Hideaki Takai • Masafumi Ikeda • Show all authors

Analysis of DPYD and UGT1A1 genotype in patients with advanced pancreatic cancer treated with modified FOLFIRINOX

C. Vivaldi • E. Arrigoni • R. Morganti • ... A. Falcone • R. Danesi • M. Del Re • Show all authors

Open Archive • DOI: <https://doi.org/>

Open Archive • DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx425.012>



¿REDUCCIÓN?

150mg/m² NO SE TOLERA



CITOPENIAS

¿90 mg/m²?

Journal of Clinical Oncology.2018. 36, no. 4_suppl.484-484.Cancer . 2019 May 15;125(10):1629-1636
Annals of Oncology 26 (Supplement 7): vii79–vii105, 2015Annals of Oncology Vol. 28. Issue 6

ORGANIZA



MEE
TING

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



**AJUSTE DE DOSIS DE
IRINOTECAN-LIPOSOMAL
SEGÚN UGT1A**

IRINOTECAN-LIP

LOS DEMÁS

RESULTADO

YO

IRINOTECAN

**AJUSTE DE DOSIS DE
IRINOTECAN SEGÚN UGT1A**

RESULTADO

ORGANIZA



MEE
TING

**GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA**



IRINOTECAN LIPOSOMAL Y UGT1A

2016

Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial

Andrea Wang-Gillam, Chung-Pin Li, György Bodoky, Andrew Dean, Yan-Shen Shan, Gayle Jameson, Teresa Macarulla, Kyung-Hun Lee, David Cunningham, Jean F Blanc, Richard A Hubner, Chang-Fang Chiu, Gilberto Schwartzmann, Jens T Siveke, Fadi Braiteh, Victor Moyo, Bruce Belanger, Navreet Dhindsa, Eliel Bayever, Daniel D Von Hoff*, Li-Tzong Chen*, for the NAPOLI-1 Study Group†*

2ª LÍNEA METASTASICA TRAS PROGRESIÓN A GEMCITABINA

Todos los pacientes se sometieron a la prueba de genotipo **UGT1A1*28**

80 mg/m² → 60 mg/m²

En los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, se debe valorar la posibilidad de comenzar con una dosis de inicio de ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecán) reducida de 50 mg/m² (ver las secciones 4.8 y 5.1). Si se tolera en los ciclos siguientes, se debe considerar aumentar la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 70 mg/m².

IPT y FICHA TECNICA

Lancet. 2016 Feb 6;387(10018):545-55

ORGANIZA



MEE
TING

**GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA**



EXPERIENCIA PACIENTES NAL-IRI CHUC

Nº PACIENTES: 8

EDAD MEDIA: 65,4 AÑOS

SEXO: 62,5% MUJERES

EXITUS: 7

MEDIA TIEMPO DE SEGUIMIENTO: 22,1 MESES

MEDIA DE DURACION DE TTO CON NAL-IRI: 4,9 MESES



TERAPIA ADYUVANTE: 1 (gemcitabina)

TERAPIA NEOADYUVANTE: 1 (folfirinox)

TERAPIA METASTASICA 1ª LINEA:

6 (Gemcitabina-abraxane), 1 (Folfirinox), 1 (Ambas)

GENOTIPADO UGT REALIZADO: 5 PACIENTES (62,5%)

UGT1A1*28 HOMOCIGOTICO: 2 PACIENTES

ORGANIZA



MEE
TING

**GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA**



Resultados genotipado

Gen *DPYD*

Unidad de investigación - CHUC



Código lab: **CCR 649**

Centro: Hospital Universitario de Canarias

NHC/Episodio: XXXX

Fecha de análisis: 30/09/2020

Resultados:

5-Fluorouracilo (5-FU) y Capecitabina.

- TYMS (rs34743033): 2R/3R.

- TYMS (rs34489327): ins/del.

- *DPYD* (2A, *2B, *3, *7, *8, *9B, *10, *11, *12, *13, 2846A>T, 496A>G): WT

- CDA (rs3215400): C/C

Irinotecan

- UGT1A1: TA7/ TA7. Homocigoto *28

- UGT1A7 (rs17868323; rs17863778; rs17868324): WT (haplotipo *3/*3, alto riesgo).

- UGT1A7 (rs7586110): MUT

- UGT1A7 (rs11692021): MUT

- UGT1A9 (rs3832043): MUT

Esquema: Irino liposomal, esquema NAPOLI Trial

Conclusión: En función de los polimorfismos analizados el paciente no es portador de ninguna mutación susceptible de ajuste de dosis de 5-FU o capecitabina. *ESMO: Ann Oncol. 2017;28(12):2915-2922*

Paciente homocigoto *28, por lo que se recomienda una reducción del irinotecan liposomal a dosis de 60 mg/m² en la primera dosis e ir ajustando en función de la tolerancia. Además, este paciente presenta toda la ruta de metabolización del irinotecan mutada de manera homocigota.

PACIENTES IRINO

Nº PA

REDUCCIÓN

RECUPERACIÓN

TOXICIDAD DURA

TOXICI

OS

A9)

PACIENTES WILD
TYPE

2 (40%)

0 (0%)

0 (0%)

2 (100%)

1 (50%)

ORGANIZA



MEE
TING

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



CONCLUSIONES

UGT1A1 FOLFIRINOX

UGT1A1*28/*28 y UGT1A1*6/*6 → ¿¿¿REDUCIR A 90 mg/m2???

UGT1A1*1/*28 y UGT1A1*1/*6

< 180 mg/m2: NO REDUCIR

> 180 mg/m2: TOX GI

UGT1A1 IRINOTECAN-LIP

UGT1A1*28/*28 → REDUCIR A 60 mg/m2

UGT1A1*6/*6 ¿¿??

UGT1A1*1/*28 y UGT1A1*1/*6 → ¿¿??

UGT1A7 y UGT1A9 → ¿¿¿???

ORGANIZA



MEE
TING

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



RETOS FUTUROS EN EL GENOTIPADO UGT1A EN CA PANCREAS

VIGILANCIA ESTRECHA A PACIENTES HETEROCIGOTICOS CON DOSIS ALTAS DE IRINOTECAN (**UGT1A1 *1/*28 y *1/*6**)

ANALIZAR OTRAS VARIANTES DE UGT POSIBLEMENTE RELACIONADOS CON TOXICIDAD DE IRINOTECAN-LIP (**UGT1A1*6/6, UGT1A7, UGT1A9**)

CONSENSO SOBRE AJUSTE DE DOSIS EN HOMOCIGOTOS **UGT1A1*28/*28 y *6/*6** TRATADOS CON FOLFIRINOX

ORGANIZA



MEE
TING

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA





ORGANIZA



M E E
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU RELEVANCIA CLÍNICA

