

# MEETING

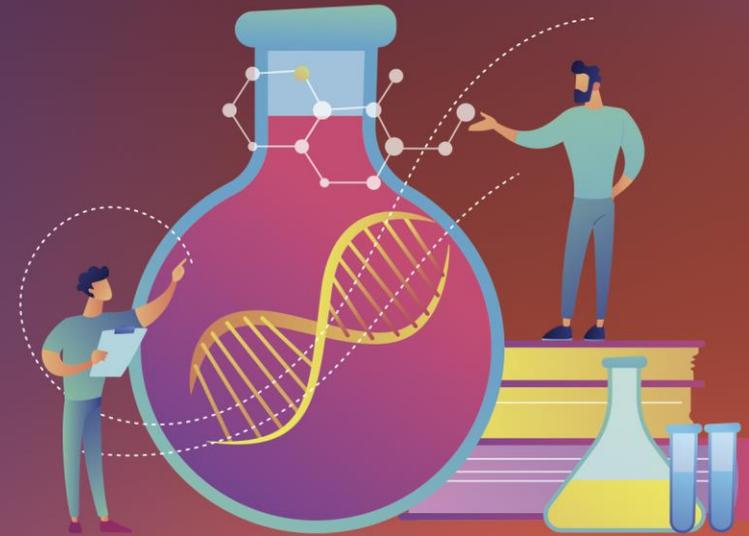
## GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU RELEVANCIA CLÍNICA

### Relevancia de UGT1A1 y cáncer colorrectal

Pau Riera Armengol

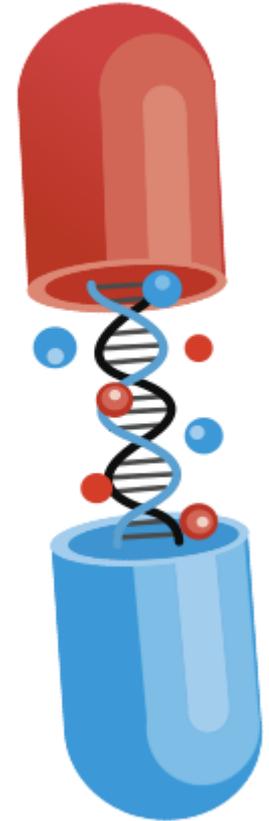
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

ORGANIZA



# Índice

1. *UGT1A1*\*28: marcador predictivo de toxicidad a irinotecán
2. Genotipos *UGT1A1*\*1/\*1 y *UGT1A1*\*1/\*28: FOLFIRI-AD
3. Escalada de dosis de irinotecán según el genotipo de *UGT1A1* (FOLFIRI + bevacizumab)
4. Conclusiones



ORGANIZA



M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



# UGT1A1\*28: marcador predictivo de toxicidad a irinotecán

Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio 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

Genotype	N	Asthenia	Diarrhoea	Hematological	Nausea	Mucositis	Infection
6/6	40	10 (25%)	7 (17%)	6 (15%)	5 (12%)	1 (3%)	6 (15%)
6/7	45	17 (38%)	15 (33%)	12 (27%)	10 (22%)	2 (4%)	2 (4%)
7/7	10	7 (70%)	7 (70%)	4 (40%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
P	-	0,03	<b>0,005</b>	0,2	0,4	0,4	0,13

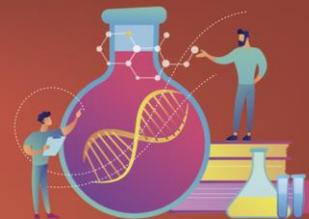
- **Diarrea:** asociación estadísticamente significativa ( $p= 0,005$ )
- **Neutropenia:** aumenta la probabilidad de neutropenia con la presencia del alelo *UGT1A1\*28*

ORGANIZA



M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



# UGT1A1\*28: marcador predictivo de toxicidad a irinotecán



Añadido el 2005

Ficha técnica americana Camptosar® (Pfizer)



## Dosage in Patients with Reduced UGT1A1 Activity

When administered in combination with other agents, or as a single-agent, a reduction in the starting dose by at least one level of CAMPTOSAR should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1\*28 allele [see Dosage and Administration (2.1 and 2.2) and Warnings and Precautions (5.3)].



## Fichas técnicas españolas de irinotecán (genérico)

A los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 se les debe administrar la dosis inicial normal de irinotecán. Sin embargo, estos pacientes deben ser vigilados para detectar posibles reacciones adversas hematológicas. Se debe considerar una reducción de la dosis inicial de irinotecán en pacientes que hayan experimentado previamente reacciones adversas hematológicas con el tratamiento anterior. No se ha establecido la reducción exacta de la dosis para esta población de pacientes, y cualquier modificación posterior de la dosis debe basarse en la tolerancia del paciente al tratamiento

ORGANIZA



M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



# UGT1A1\*28: marcador predictivo de toxicidad a irinotecán



British Journal of Clinical  
Pharmacology

Br J Clin Pharmacol (2018) 84 1389–1392

## SHORT REPORT

### Relevance of *CYP3A4\*20*, *UGT1A1\*37* and *UGT1A1\*28* variants in irinotecan-induced severe toxicity

Genotype	n (%)	Diarrhoea (%)	Neutropenia (%)	Asthenia (%)
*1/*1	136 (44.2%)	18 (13.2%)	23 (16.9%)	23 (16.9%)
*1/*28	143 (46.4%)	25 (17.5%)	34 (23.8%)	31 (21.7%)
*28/*28	28 (9.1%)	12 (42.9%)	10 (35.7%)	10 (35.7%)
*28/*37	1 (0.32%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
<i>P</i>		0.002 <sup>a</sup>	0.037 <sup>a</sup>	0.041 <sup>a</sup>

UGT1A1, UDP-glucuronosyltransferase isoform 1A1

<sup>a</sup>To perform the chi-square test, patients \*28/\*28 and \*28/\*37 were considered together

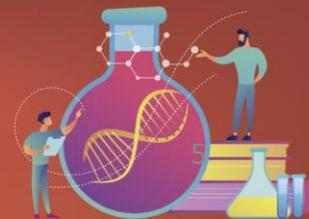
Riera P, Salazar J, Virgili AC, Tobeña M, Sebio A, Gallano P, Barnadas A, Páez D. Relevance of *CYP3A4\*20*, *UGT1A1\*37* and *UGT1A1\*28* variants in irinotecan-induced severe toxicity. Br J Clin Pharmacol 2018; 84: 1389–1392

ORGANIZA



M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



# ***UGT1A1\*28*: marcador predictivo de toxicidad a irinotecán**

- Un paciente presentaba el genotipo *UGT1A1\*28/\*37* y desarrolló **neutropenia grado IV y un shock séptico** que resultó ser letal, pese a la reducción inicial de dosis de irinotecán en monoterapia (dosis = 150 mg/m<sup>2</sup>).
- El alelo *UGT1A1\*28* se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de **diarrea, neutropenia y astenia graves** (p=0,002, p=0,037 i p=0,041, respectivamente).

ORGANIZA



M E E  
T I N G

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



# UGT1A1\*28: marcador predictivo de toxicidad a irinotecán

Marcuello E, Páez D, Paré L, Salazar J, Sebio A, del Rio E, Baiget M. 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(1):53-7

## OBJETIVO

Determinar la **dosis máxima tolerada (DMT)** utilizando una **escalada de dosis** según el genotipo *UGT1A1* (TA6-TA6, TA6-TA7 y TA7-TA7). La DMT se alcanza cuando 2 de 3 o 6 pacientes experimentan toxicidad limitante de dosis (hematológica grado IV o no hematológica grados III-IV).

ORGANIZA



M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



# UGT1A1\*28: marcador predictivo de toxicidad a irinotecán

- Dosis habitual de irinotecán (FOLFIRI): 180 mg/m<sup>2</sup>

- Dosis máxima tolerada

**390 mg/m<sup>2</sup>**: paciente \*1/\*1

**340 mg/m<sup>2</sup>**: paciente \*1/\*28

**130 mg/m<sup>2</sup>**: paciente \*28/\*28 (30% menor a la dosis estándar)

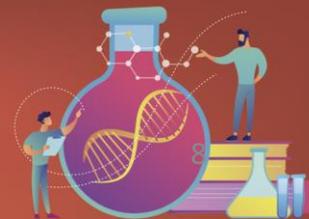
	Irinotecan dose (mg m <sup>-2</sup> ) *1/*1	Irinotecan dose (mg m <sup>-2</sup> ) *1/*28	Irinotecan dose (mg m <sup>-2</sup> ) *28/*28
Level 1	180	110	90
Level 2	220	125	130
Level 3	260	150	150
Level 4	300	180	
Level 5	340	220	
Level 6	390	260	
Level 7	450	300	
Level 8		340	
Level 9		390	

ORGANIZA



M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



# UGT1A1\*28: marcador predictivo de toxicidad a irinotecán



MEDICINA CLÍNICA

[www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)



Original

Efecto de los polimorfismos en *UGT*, *SLCO*, *ABCB* y *ABCC* en la toxicidad del tratamiento con irinotecán

Sara García Gil<sup>a,\*</sup>, Ruth Ramos Díaz<sup>b</sup>, Gloria Julia Nazco Casariego<sup>a</sup>, Marta Llanos Muñoz<sup>c</sup>, Maria Micaela Viña Romero<sup>d</sup>, Braulio Martín Calero<sup>c</sup>, Jose Antonio Pérez Pérez<sup>e</sup> y Fernando Gutiérrez Nicolás<sup>a</sup>

**Aparte de *UGT1A1\*28*, otras variantes en genes *UGT1A* (como *UGT1A7\*3* o *UGT1A9\*1b*) se relacionan con la aparición de toxicidad secundaria a irinotecán**

ORGANIZA



M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN *UGT1A* Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA

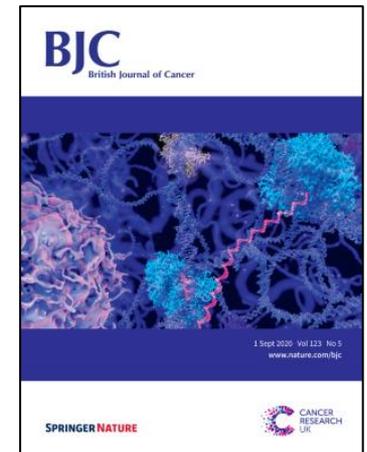


# Genotipos *UGT1A1*\*1/\*1 y *UGT1A1*\*1/\*28: FOLFIRI-AD

Páez D, Tobeña M, Fernández-Plana J, Sebio A, Virgili AC, Cirera L, Barnadas A, Riera P, Sullivan I, Salazar S. 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

## ➤ Objetivo

Evaluar si los pacientes con **genotipo *UGT1A1*\*1/\*1** o ***UGT1A1*\*1/\*28**, al ser tratados con dosis de irinotecán superiores (**FOLFIRI-AD**) a las estándar del esquema FOLFIRI (180 mg/m<sup>2</sup>) presentan una mejor tasa de respuesta objetiva sin un incremento significativo de la toxicidad.



ORGANIZA



M E E  
T I N G

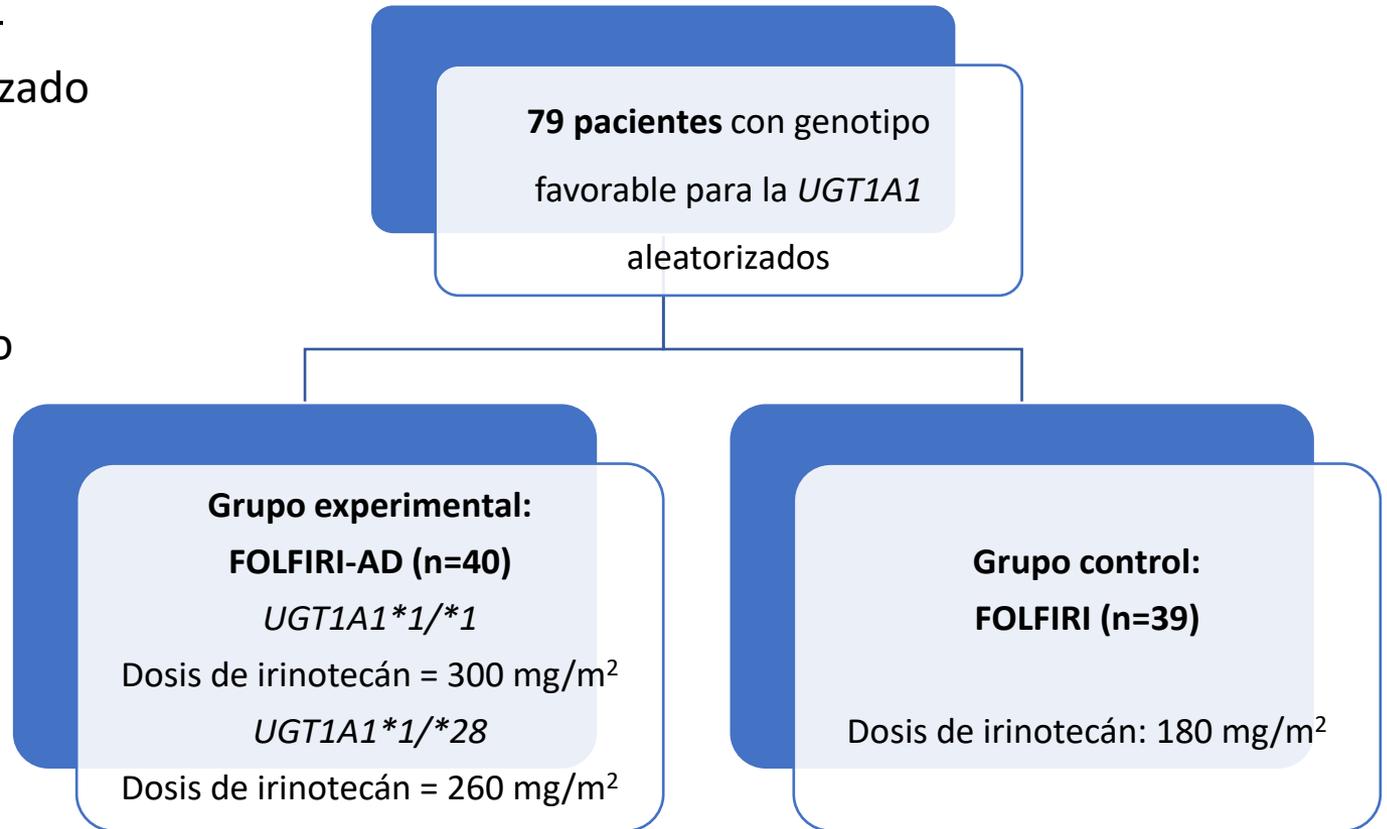
GENOTIPADO DEL GEN *UGT1A* Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



# Genotipos *UGT1A1*\*1/\*1 y *UGT1A1*\*1/\*28: FOLFIRI-AD

## ➤ Metodología

- Aleatorizado
- Fase II
- Abierto
- No ciego



ORGANIZA



MEE  
TING

GENOTIPADO DEL GEN *UGT1A* Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



# Genotipos *UGT1A1*\*1/\*1 y *UGT1A1*\*1/\*28: FOLFIRI-AD

## ➤ Resultados

La **tasa de respuesta objetiva** de los pacientes del grupo FOLFIRI-AD fue estadísticamente superior a la del grupo control (67,5% vs 43,6%; p=0,001)

	Población global (n=79)	Grupo FOLFIRI-AD (n=40)	Grupo control (n=39)	P
RC + RP(%)	45 (57)	27 (67,5)	17 (43,6)	0,001
Enfermedad estable (%)	19 (24)	3 (7,5)	17 (43,6)	
Progresión de la enfermedad (%)	15 (19)	10 (25)	5 (12,8)	

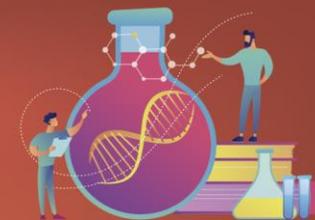
- ✓ No se observaron diferencias ni en la **SLP** ni en la **SG**
- ✓ No se observaron diferencias en las **toxicidades grados 3-4** entre ambos grupos

ORGANIZA



MEE  
TING

GENOTIPADO DEL GEN *UGT1A* Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



# Escalada de dosis de irinotecán según el genotipo de *UGT1A1* (FOLFIRI + bevacizumab)

- ✓ Pacientes con CCRm tratados con FOLFIRI-bevacizumab en 1ª línea
- ✓ **Grupo control:** FOLFIRI + bevacizumab convencional (no genotipado de *UGT1A1*)

**Grupo de estudio:** mismo esquema con escalada de dosis de irinotecán según el

genotipo de *UGT1A1*:

→	$UGT1A1*1/*1: 180 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 260 \text{ mg/m}^2$
	$UGT1A1*1/*28: 180 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 240 \text{ mg/m}^2$
	$UGT1A1*28/*28: 120 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 180 \text{ mg/m}^2$

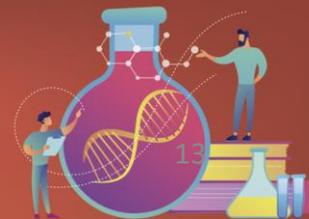
Tsai HL, Huang CW, Lin YW, et al. Determination of the *UGT1A1* polymorphism as guidance for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer treated with first-line bevacizumab and FOLFIRI (PURE FIST). *Eur J Cancer* 2020 ; 138:19-29.

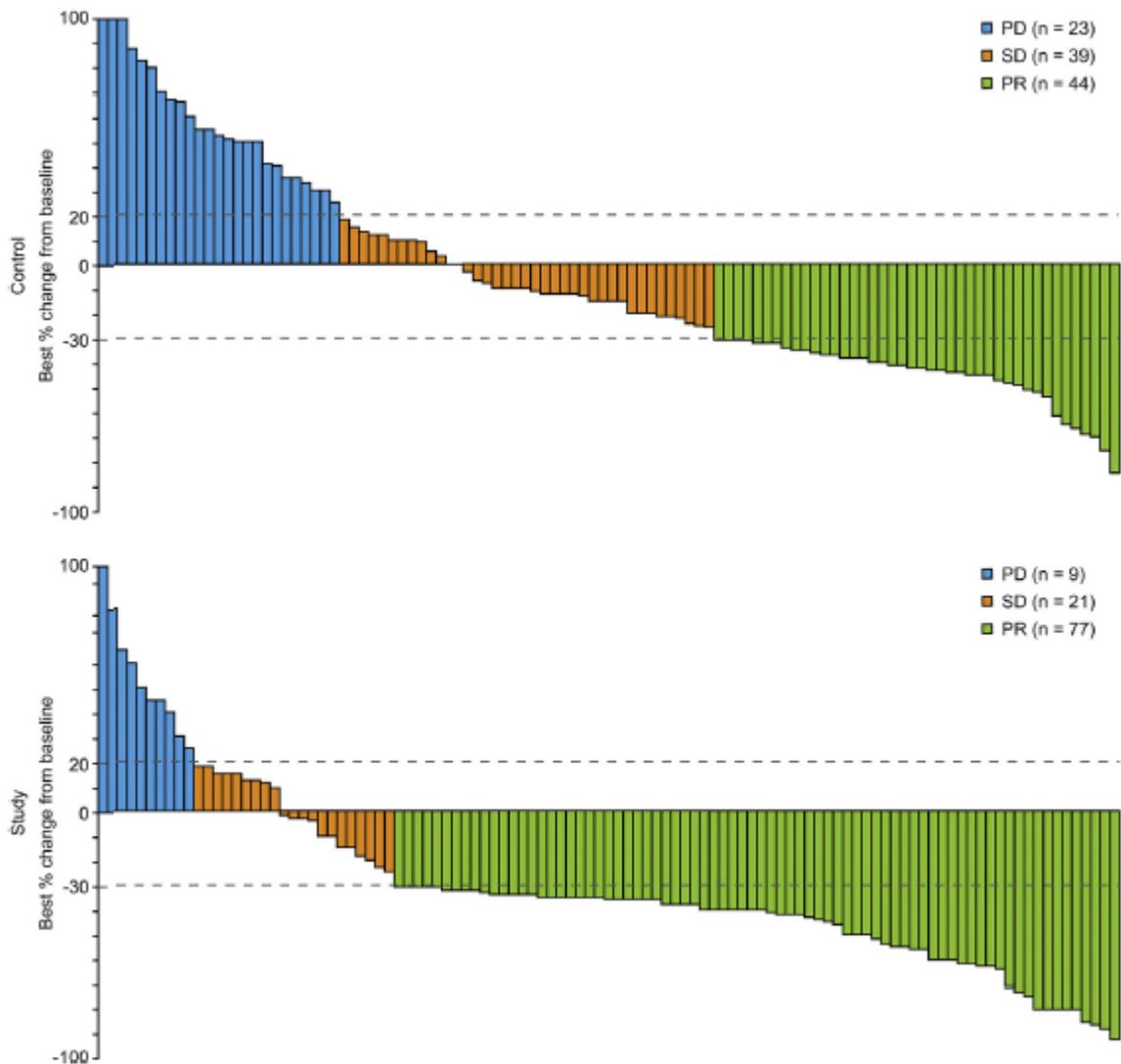
ORGANIZA



M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN *UGT1A1* Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA





✓ El grupo de estudio presenta una **mejor tasa de respuesta** (71,9% vs 41,5%).

✓ No diferencias en toxicidad grados III-IV

Fig. 3. Waterfall plot. PD, progressive disease; SD, Stable disease; PR, partial response.

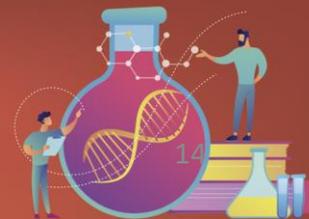
Tsai HL, Huang CW, Lin YW, et al. Determination of the *UGT1A1* polymorphism as guidance for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer treated with first-line bevacizumab and FOLFIRI (PURE FIST). *Eur J Cancer* 2020; 138:19-29.

ORGANIZA

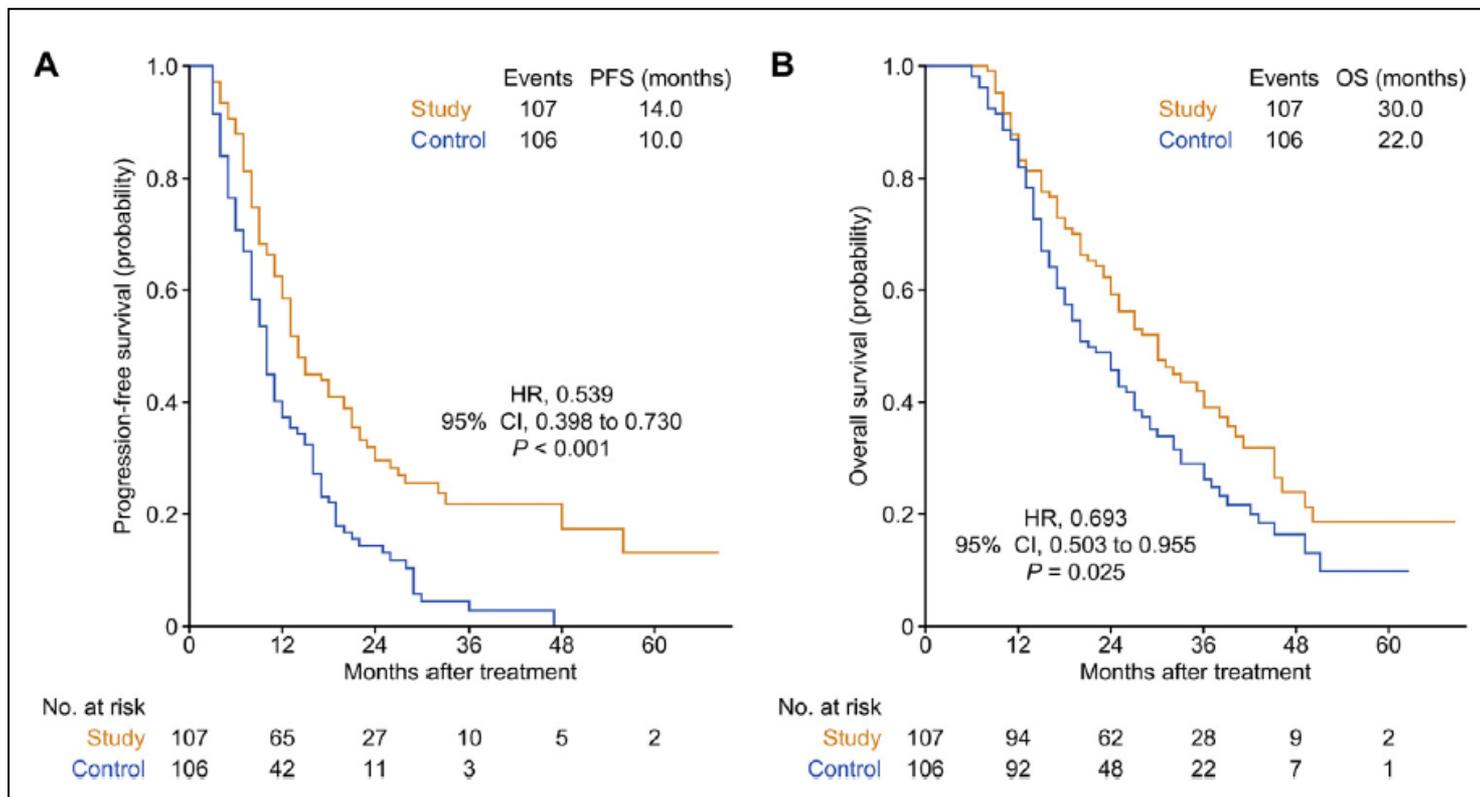


M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



- ✓ El grupo de estudio presenta una **mayor SLP** (14 vs 10 meses) y **SG** (30 vs 22 meses) que el grupo control



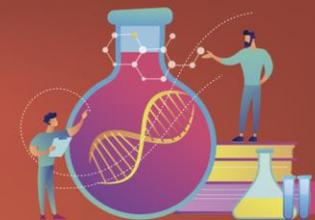
Tsai HL, Huang CW, Lin YW, et al. Determination of the *UGT1A1* polymorphism as guidance for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer treated with first-line bevacizumab and FOLFIRI (PURE FIST). *Eur J Cancer* 2020; 138:19-29.

ORGANIZA



M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA



# Take-home messages...



Los alelos ***UGT1A1\*28*** y ***UGT1A1\*37*** se asocian con la aparición de toxicidad grave inducida por irinotecán

Los pacientes con genotipo ***UGT1A1\*28/\*28*** tratados con FOLFIRI deberían recibir una **dosis de irinotecán reducida un 25-30%**

Los pacientes ***UGT1A1\*1/\*1*** y ***UGT1A1\*1/\*28*** toleran dosis de irinotecán superiores a los 180 mg/m<sup>2</sup> del esquema FOLFIRI

Los pacientes ***UGT1A1\*1/\*1*** y ***UGT1A1\*1/\*28***, al ser tratados con FOLFIRI con dosis de irinotecán >180 mg/m<sup>2</sup> muestran una **mejor tasa de respuesta objetiva**

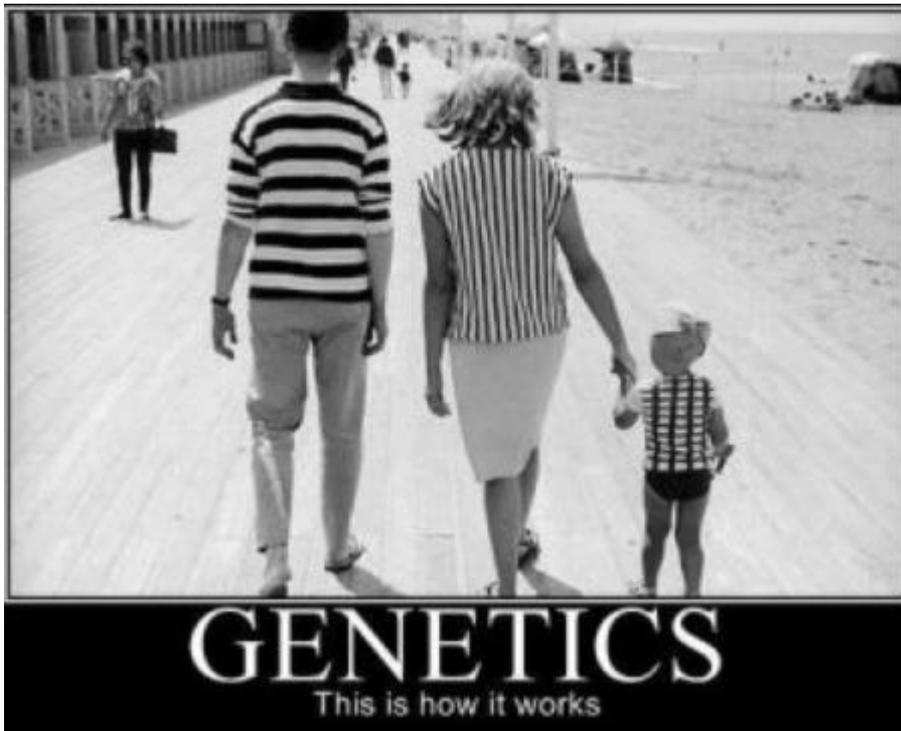
ORGANIZA



MEE  
TING

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA





# GENETICS

This is how it works



ORGANIZA



M E E  
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU  
RELEVANCIA CLÍNICA

