

Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *UGT1A1* y la prescripción de irinotecán, irinotecán liposomal y sacituzumab govitecán

Fecha y versión del documento: 18 de enero de 2024, draft A; 21 de febrero de 2024, draft A.1; marzo de 2024, draft B
19 de abril de 2024 versión 1; 25 de abril de 2024 versión 1.1

1. Introducción

El irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina, un alcaloide extraído de *Camptotheca acuminata*, que inhibe la enzima nuclear topoisomerasa I, esencial para estabilizar la estructura del ADN durante la replicación y la transcripción celular. Gracias a esta interacción, bloquea dichos procesos y, en consecuencia, frena el crecimiento de células cancerosas. Se considera un profármaco de su metabolito SN-38, que es mucho más activo¹.

Según su ficha técnica², el irinotecán se indica: 1. En el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado, 1.a) en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico en pacientes sin una quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada; 1.b) en monoterapia para pacientes en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo; 2. En combinación con cetuximab para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y *KRAS* no mutado que no hayan recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica o después del fracaso con un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán; 3. En combinación con 5-fluorouracilo, ácido folínico y bevacizumab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; 4. En combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico.

La captación y transporte de irinotecán en el hígado es mediada por los transportadores OATP1B1 (*SLCO1B1*), ABCB1, MRP1 (*ABCC1*), MRP2 (*ABCC2*) y MXR (*ABCG2*). ABCB1, o glicoproteína-P, presente en la membrana biliar, se encarga de la secreción de irinotecán y sus metabolitos en el hígado^{3,4}. El irinotecán se metaboliza en el hígado y, aproximadamente un 3%, se convierte en SN-38 mediante la hidrólisis mediada por carboxilesterasas (CES), principalmente CES1 y CES2^{5,6}. SN-38 es mayoritariamente (70%) glucuronizado mediante UGT1A1 a ácido SN-38 glucurónico (SN-38G), prácticamente inactivo⁷, que es excretado a través de las heces^{4,8,9}. En el lumen intestinal, las beta-glucuronidasas bacterianas pueden revertir la reacción y transformar el SN-38G a SN-38, contribuyendo a toxicidades variables, especialmente diarrea^{8,10}. SN-38 también es metabolizado por CYP3A4 (reacción de oxidación), que da lugar a metabolitos inactivos; algunos pueden ser metabolizados de nuevo a SN-38 mediante CES1 y CES2, que revierten la reacción de oxidación^{4,11}.

El irinotecán puede provocar toxicidad grave y limitante, dependiendo de la exposición a SN-38, especialmente mielosupresión, diarrea y neutropenia. El principal factor predictivo de la aparición de la toxicidad es la actividad de UGT1A1, que puede estimarse a través de su fenotipo metabólico. Variaciones genéticas en *UGT1A1* (por ejemplo, *UGT1A1*28*), permiten inferir el fenotipo metabólico de UGT1A1 (metabolizador normal, intermedio y lento)². Pacientes metabolizadores intermedios o lentos presentan un mayor riesgo de toxicidad hematológica, por lo que las guías farmacogenéticas actuales sugieren ajustes de dosis en metabolizadores lentos para reducir el riesgo de toxicidad.

Existen otros medicamentos que contienen el principio activo irinotecán. La formulación liposomal de irinotecán alarga la vida media del fármaco, permitiendo una mayor acumulación en el tejido tumoral, una mayor citotoxicidad, y una mayor efectividad clínica^{12,13}. Está autorizada para el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico, en pacientes adultos que han empeorado tras un tratamiento con gemcitabina. Por otro lado, el sacituzumab govitecán es un anticuerpo conjugado con SN-38 con indicación en pacientes con cáncer de mama triple

negativo, irresecable o metastático de mal pronóstico. El anticuerpo se une al antígeno trofoblástico humano de tipo 2 (Trop-2), expresado en la mayoría de cánceres de mama, y las moléculas de SN-38 se transfieren a este tejido ejerciendo su efecto citotóxico^{14,15}.

2. Marco regulatorio

Las recomendaciones farmacogenéticas para irinotecán han sido recogidas por diversas agencias y entidades de regulación. Las agencias reguladoras internacionales como la Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹⁶, la Agencia de salud canadiense (HCSC)¹⁷ y la Agencia Suiza del Medicamento (Swissmedic)¹⁸ establecen una recomendación con un nivel de test accionable. Por otra parte, la Agencia de Alimentos y Fármacos estadounidense (FDA)¹⁹ y la Agencia Japonesa de Medicamentos y Productos Sanitarios (PMDA)²⁰ establecen una recomendación con un nivel test recomendado. Todas ellas recogen el mayor riesgo de neutropenia en aquellos pacientes tratados con irinotecán con genotipo *UGT1A1*28/*28* y recomiendan una disminución de la dosis inicial en estos pacientes. En el caso de la FDA y la PMDA, se incluyen también los pacientes *UGT1A1*6/*28* y *UGT1A1*6/*6*.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recoge en la ficha técnica de irinotecán² que los individuos homocigotos para el alelo *UGT1A1*28* presentan un mayor riesgo de toxicidad hematológica (grados 3 y 4) tras la administración de irinotecán en dosis moderadas o altas (>150 mg/m²). Sin embargo, recomienda administrar la dosis inicial estándar de irinotecán a estos pacientes homocigotos para el alelo *UGT1A1*28*, que 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. Por otra parte, en la ficha técnica de irinotecán en formulación liposomal pegilada¹³, se indica una reducción de dosis de 70 mg/m² a 50 mg/m² en pacientes *UGT1A1*28/*28*. Mientras que, en la ficha técnica del sacituzumab govitecán 200 mg¹⁵ se menciona también la necesidad de vigilar estrechamente a los pacientes *UGT1A1*28/*28* por el riesgo de reacciones adversas, pero no se indican ajustes de dosis.

El irinotecán aparece asociado al gen *UGT1A1* por parte de PharmGKB con un nivel de evidencia 1A. La guía de implementación clínica del Grupo de Trabajo en Farmacogenética de la Real Asociación de Farmacéuticos Neerlandeses (DPWG)²¹ recomienda la reducción de la dosis inicial para los metabolizadores lentos de *UGT1A1* y para los individuos homocigotos para *UGT1A1*28* (o equivalente). Recomiendan comenzar con el 70% de la dosis estándar y, en función de la tolerancia, ir aumentando, según el recuento de neutrófilos. El grupo de trabajo italiano formado por la Asociación Italiana de Oncología Médica (AIOM) y la Sociedad Italiana de Farmacología (SIF)²², recomienda el análisis del polimorfismo *UGT1A1*28* destacando que se realice o bien, previo al tratamiento en función de la condición clínica del paciente y de la relación beneficio-riesgo; o bien, durante el tratamiento en el caso de presentar toxicidades gastrointestinales (grado ≥3) y/o toxicidades hematológicas (grado 4), así como también en cualquier caso de toxicidades graves inesperadas. En pacientes homocigotos para *UGT1A1*28*, recomiendan administrar el 70% de la dosis estándar. Por último, el grupo de trabajo francés formado por la Red Nacional de Farmacogenética (RNPGx) y Grupo de Oncofarmacología Clínica (GPCO-Unicancer)²³ sugiere que es recomendable el genotipificado de *UGT1A1* para dosis estándar y esencial para dosis elevadas (> 240 mg/m²). Recomiendan que la dosis de irinotecán se reduzca en pacientes con



el genotipo *UGT1A1**28/*28, y que las dosis elevadas sólo deben prescribirse a pacientes con el genotipo *UGT1A1**1/*1.

3. Fármacos

- Irinotecán
- Irinotecán liposomal
- Sacituzumab govitecán

4. Genes

UGT1A1: UDP-glucuronosiltransferasa 1A1

- HGNC: 12530
- NCBI Entrez Gene: 54658
- Ensembl: ENSG00000241635
- OMIM®: 191740
- UniProtKB/Swiss-Prot: P22309

UGT1A1 (UDP-glucuronosiltransferasa 1A1) es una enzima crucial en el metabolismo de varios fármacos, de la bilirrubina y de otros compuestos endógenos y exógenos²⁴. Perteneció a la superfamilia de enzimas UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) que se expresa principalmente en el hígado y en otros tejidos en menor proporción (intestinal, estomacal y mamario)²⁵. Cataliza la transferencia del ácido glucurónico desde el UDP-glucurónico a un grupo hidroxilo de sus sustratos, aumentando así su solubilidad en agua y facilitando su excreción a través de la bilis y la orina. La actividad del enzima *UGT1A1* es importante para la eliminación de la bilirrubina, que es un producto de desecho del catabolismo del grupo hemo de la hemoglobina, y la alteración de su actividad puede llevar a hiperbilirrubinemia y trastornos relacionados como el síndrome de Gilbert^{26,27} y el síndrome de Crigler-Najjar²⁸. Además, *UGT1A1* está involucrado en el metabolismo de varios fármacos como el irinotecán. Alteraciones moleculares en el gen *UGT1A1* pueden modificar su actividad enzimática y alterar el metabolismo y la toxicidad de estos fármacos²⁹.

El locus *UGT1A* se encuentra en el cromosoma 2, abarca más de 198 kb y codifica nueve isoformas funcionales y cuatro pseudogenes (*UGT1A2P*, *UGT1A11P*, *UGT1A12P*, y *UGT1A13P*)³⁰. *UGT1A* se caracteriza por contener 13 exones 1 alternativos organizados en tándem, de los cuales nueve son funcionales (**Figura 1**). Cada exón 1, único para cada isoforma y transcrito por un promotor específico, se combina con los exones comunes 2–5. Los exones 2-5 codifican la región C-terminal de las proteínas UGT que contiene los dominios transmembrana y de unión al ácido UDP-glucurónico (**Figura 1**). Por lo tanto, los exones 2–5 están presentes en cada isoforma *UGT1A*. Teniendo en cuenta esto, el locus *UGT1A* da lugar a la transcripción de nueve enzimas únicas: *UGT1A1*, y *UGT1A3* hasta *UGT1A10*. Por otra parte, existen dos exones 5, 5a y 5b; se han descrito algunas isoformas en las que se usa el exón 5b en lugar del exón 5a, o además del exón 5a, y estas son enzimáticamente inactivas.

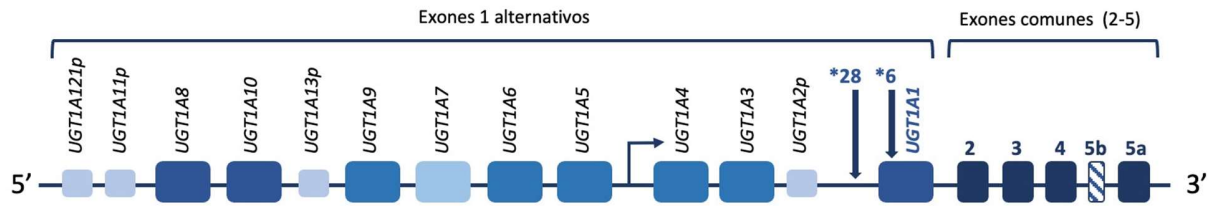


Figura 1. Esquema del locus *UGT1A* en el que se representan los distintos exones 1 junto con la parte común (exones del 2 al 5). También se representan los pseudogenes (*UGT1A2P*, *UGT1A11P*, *UGT1A12P*, y *UGT1A13P*), así como la ubicación de dos variantes farmacogenéticas principales de *UGT1A1*, alelos *28 y *6, las cuales se analizan en detalle más adelante.

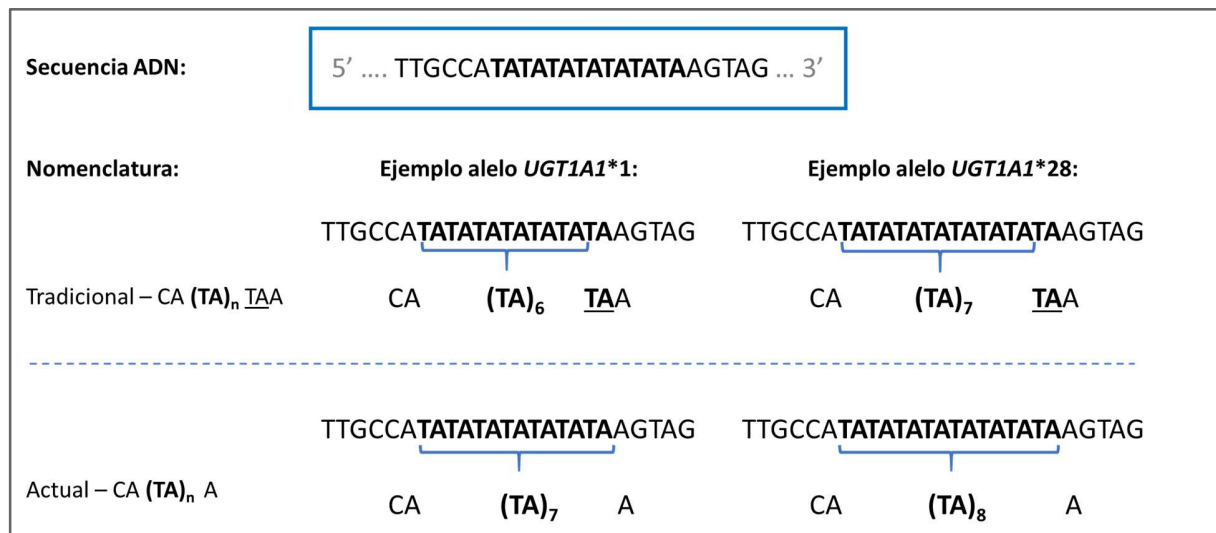
Nota sobre DPYD y fluoropirimidinas: el irinotecán se indica frecuentemente en combinación con 5-fluorouracilo o capecitabina, que son fármacos de la familia de las fluoropirimidinas para los cuales es imprescindible genotipificar *DPYD* de manera previa al inicio del tratamiento. Para más información, consultar el documento de “Recomendaciones de los Grupos de Trabajo de la SEFF para el gen *DPYD* y la prescripción de fluoropirimidinas”, disponible en: <https://seff.es/recomendaciones-grupos-de-trabajo-de-la-seff/>

5. Genotipificado de *UGT1A1*

Es importante resaltar que el gen *UGT1A1* presenta variantes de tipo repeticiones cortas en tándem (STR, del inglés *short tandem repeats*) o microsatélites. De especial relevancia es el STR localizado en el promotor de *UGT1A1* (región NG_002601.2:g.175491_175505). En esta región se han descrito distintas variaciones del número de repeticiones TA, que definen alelos de función reducida (por ejemplo, *28 y *37) y de función aumentada (por ejemplo, *36). Se han asignado diferentes números de referencia (rsID) a los distintos alelos, aunque en la actualidad se han unificado en el identificador **rs3064744**.

Por otra parte, la nomenclatura del número de repeticiones ha sido diferente a lo largo del tiempo, según se consideren o no los nucleótidos contiguos. Tradicionalmente (<https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/>) el alelo de referencia *1 (de función normal) se ha indicado como CA(TA)₆TAA o (TA)₆; mientras que en la actualidad se indica como CA(TA)₇A o (TA)₇ de acuerdo a la nomenclatura HGVS (<https://hgvs-nomenclature.org/>). Explicación detallada en la **Figura 2**.

Figura 2. Secuencia de la región del promotor de *UGT1A1* donde se localiza la variante rs3064744, nomenclatura tradicional y actual del STR, y ejemplos.



Las [Tablas Suplementarias 1 y 2](#) muestran los alelos y las variantes que el Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT_MIA) de la SEFF recomienda determinar para establecer el fenotipo metabólico de *UGT1A1*. Es importante resaltar que la ausencia de las variantes indicadas en las [Tablas Suplementarias 1 y 2](#) no garantiza una actividad enzimática normal. Aunque las variantes descritas en este documento son hasta la fecha las más relevantes para explicar la actividad de esta enzima, también podría haber otras variantes menos frecuentes asociadas a una actividad alterada.

5.1. Definición de alelos y variantes a determinar en el gen *UGT1A1*

La [Tabla Suplementaria 1](#) muestra cómo, a partir de las distintas variantes genéticas, se definen los alelos de *UGT1A1* asociados a diferente actividad de esta enzima. Las distintas variantes genéticas, junto con sus frecuencias alélicas en distintas poblaciones, se recogen en la [Tabla Suplementaria 2](#).

El proceso de asignación de alelos y definición de fenotipos está descrito en el “Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos” ([Anexo I](#)).

El GdT_MIA de la SEFF considera **imprescindible** incluir la determinación de al menos los siguientes alelos para la correcta estimación de los distintos fenotipos metabólicos, inferidos a partir del genotipo de *UGT1A1*:

- ***UGT1A1**28** – función reducida.
- ***UGT1A1**36** – función aumentada.
- ***UGT1A1**37** – función reducida.

Adicionalmente, el GdT_MIA de la SEFF considera **recomendable** determinar otros alelos que modifican la actividad de *UGT1A1* y que también se indican en la [Tabla Suplementaria 1](#). Por ejemplo, si



bien los alelos *6 y *27 son poco frecuentes en europeos, su frecuencia alélica en asiáticos del este llega al 15% y 2%, respectivamente.

Esta recomendación de alelos imprescindibles/recomendables se basa en una combinación entre la frecuencia alélica poblacional y el nivel de evidencia clínica disponible en la actualidad. Es esperable que esta clasificación pueda cambiar con el tiempo, a medida que se avance en el conocimiento del gen.

◆ **UGT1A1 rs3064744**

NOTA IMPORTANTE. Para evitar confusiones derivadas del uso de distintas nomenclaturas (tradicional versus HGVS) para describir el número de repeticiones correspondientes al STR rs3064744, el GdT MIA y el GdT_RC proponen utilizar los términos alelo *UGT1A1*1*, alelo *UGT1A1*28*, alelo *UGT1A1*36* o alelo *UGT1A1*37* en los informes de resultados farmacogenéticos (evitando utilizar el número de repeticiones TA), ya que los términos referidos a los alelos son inequívocos. En el caso de querer reportar también el número de repeticiones TA identificadas, recomendamos escribir la secuencia completa con los nucleótidos adyacentes al STR.

◆ **UGT1A1 rs887829**

Hay laboratorios que genotipan rs887829 (NG_033238.1:g.4652C>T, alelo *UGT1A1*80*) de forma alternativa a la determinación de los alelos *UGT1A1*28*, *37 y *36. Esto es así porque la determinación de regiones repetitivas puede ser compleja, además se ha demostrado un alto desequilibrio de ligamiento entre rs3064744 y rs887829 ($R^2=0.99$) en muchas poblaciones, incluidas la europea y la africana. Específicamente, entre rs887829-T y los alelos *28 y *37; así como rs887829-C con los alelos *1 y *36³³. En poblaciones asiáticas, las variantes rs11891311 y rs6742078, también en desequilibrio de ligamiento con rs887829, se han asociado con la actividad del *UGT1A1*³⁴. La guía del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC) para atazanavir (fármaco antiretroviral) reconoce la utilidad de genotipificar *UGT1A1*80* como marcador subrogado de *28³⁵. Hay que mencionar que, actualmente no existe una nomenclatura específica para la presencia en el mismo haplotipo de *80 y *28, y se refiere como *UGT1A1*80+*28*.

El GdT MIA de la SEFF recomienda la determinación directa del STR rs3064744. No obstante, en el caso de que los laboratorios opten por genotipificar el rs887829 como marcador subrogado, han de indicar que existe un pequeño grado de incertidumbre y la imposibilidad de distinguir entre algunos de los alelos. Por ejemplo, no se puede distinguir entre *UGT1A1*28* y *37, y tampoco entre el alelo de función aumentada *36 y el asociado a la actividad normal *1.

5.2. Tecnologías genéticas

Se pueden emplear diversas tecnologías para detectar las variantes en el gen *UGT1A1*. Éstas incluyen métodos basados en genotipificado (por ejemplo, PCR a tiempo real con sondas específicas, paneles o arrays de SNV) y en métodos basados en secuenciación (por ejemplo, Sanger o secuenciación masiva). Es importante indicar que el análisis de los STR requiere técnicas específicas para la correcta detección del número de repeticiones.

En el documento de “Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas” se describen distintas formas para realizar las determinaciones genéticas ([Anexo II](#)).

6. Fenotipos metabólicos inferidos a partir del genotipo UGT1A1

Se establecen tres fenotipos metabólicos que se pueden inferir a partir del genotipificado de UGT1A1 (apartado 5.2): metabolizador normal (MN), intermedio (MI) y lento (ML) (Tabla 1).

Tabla 1. Definición de los fenotipos metabólicos de la enzima UGT1A1 basados en el genotipo

Fenotipo metabólico de UGT1A1	Genotipo del gen UGT1A1	Ejemplos de diplotipos del gen UGT1A1
Metabolizador normal	Individuo con 2 alelos de función normal	*1/*1
	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 de función aumentada	*1/*36
	Individuo con 2 alelos de función aumentada	*36/*36
Metabolizador intermedio	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 de función reducida	*1/*28; *1/*37; *1/*6
	Individuo con 1 alelo de función aumentada y 1 de función reducida	*28/*36; *36/*37
Metabolizador lento	Individuo con 2 alelos de función reducida	*28/*28; *28/*37; *37/*37; *6/*28; *6/*6

6.1. Ensayos enzimáticos

No se utilizan.

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos de UGT1A1

Las recomendaciones de dosificación del irinotecán en función del fenotipo metabólico de UGT1A1 en pacientes que reciben esquemas con dosis ≥ 180 mg/m² se resumen en la **Tabla 2** y están en línea con las guías de GPCO-Unicancer y RNPx²³ y del DPWG²¹, así como con la ficha técnica del fármaco según la FDA¹⁹. La ficha técnica española no especifica recomendaciones de dosis en función del genotipo de UGT1A1². Estas se basan en el riesgo que tienen los pacientes metabolizadores lentos (*28/*28) de sufrir toxicidad grave debido al irinotecán. Para estos pacientes, se recomienda reducir la dosis un 25-30% (es decir, prescribir un 70-75% de la dosis estándar).

En los metabolizadores intermedios no se recomienda reducir la dosis, pero pueden presentar un mayor riesgo de reacciones adversas, especialmente si se prescribe una dosis alta de irinotecán y existen factores de riesgo adicionales asociados a determinados efectos adversos, como: uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores de estimulación de colonias para el desarrollo de trastornos respiratorios; factores de riesgo cardiovasculares o quimioterapia citotóxica previa para el desarrollo de trastornos cardíacos; factores de riesgo vascular para el desarrollo de embolismo pulmonar o tromboembolismo arterial.

Tabla 2. Recomendaciones de dosificación del irinotecán en base al fenotipo de UGT1A1 inferido del genotipo

Fenotipo	Genotipo de UGT1A1	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador normal	*1/*1, *1/*36, *36/*36	Actividad normal de UGT1A1	Dosis estándar
Metabolizador intermedio	*1/*28, *28/*36, *1/*6, *6/*36, *1/*37, *36/*37	Actividad ligeramente reducida de UGT1A1	Dosis estándar
Metabolizador lento	*6/*6, *6/*28, *28/*28, *6/*37, *28/*37, *37/*37	Actividad muy reducida de UGT1A1	Empezar al 70-75% de la dosis estándar (si dosis de irinotecán \geq 180 mg/m ²)

Para sacituzumab govitecán, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 y prescribir la dosis estándar, tal como indica la ficha técnica, ya que no existen estudios que avalen una reducción de dosis similar a la indicada para el irinotecán.

Para el irinotecán liposomal, según su ficha técnica, la dosis estándar es de 70 mg/m² y la dosis reducida de inicio recomendada para metabolizadores lentos es de 50 mg/m². Este ajuste de dosis se asemeja a las reducciones propuestas para irinotecán. Si se tolera la dosis de 50 mg/m² en el primer ciclo, en los ciclos siguientes se debe considerar aumentar la dosis a 70 mg/m².

8. Monitorización terapéutica y alternativas al genotipificado

La utilidad clínica de la monitorización terapéutica del irinotecán y sus metabolitos no ha sido validada hasta el momento. Numerosos estudios describen las concentraciones del irinotecán y sus metabolitos en distintos escenarios clínicos³⁶⁻³⁸. Aunque el irinotecán y sus metabolitos son buenos candidatos para la monitorización terapéutica por la elevada variabilidad interindividual en la aparición de toxicidades³⁹, no se han definido sus rangos terapéuticos ni estrategias de monitorización terapéutica.

9. Beneficios de la implementación clínica

El beneficio potencial de la utilización del genotipo de *UGT1A1* para guiar la dosificación de irinotecán es conocer de antemano aquellos pacientes que tienen más probabilidades de presentar toxicidad a las dosis estándar y evitar que ésta se produzca mediante ajustes de dosis que dependen del régimen y formulación prescritas.

10. Conclusiones

El irinotecán es un agente quimioterapéutico que está indicado en el tratamiento del cáncer colorrectal y el cáncer de recto, entre otros, en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos. En su forma liposomal, está autorizado para el cáncer de páncreas. El sacituzumab govitecán contiene el metabolito activo del irinotecán y se utiliza en el cáncer de mama. Este documento recoge las variantes que, hasta la fecha, han mostrado tener un mayor impacto funcional y una mayor prevalencia. Los GdT de la SEFF recomiendan el genotipificado de la *UGT1A1* para determinar el fenotipo metabólico de *UGT1A1*, y realizar un ajuste de dosis considerando el fenotipo de *UGT1A1* y el régimen y la formulación prescritas. La ausencia de las variantes recomendadas en esta guía no garantiza una actividad enzimática normal de *UGT1A1*, ya que podría haber otras variantes de muy baja frecuencia asociadas a una actividad alterada.

El irinotecán se indica frecuentemente en combinación con 5-fluorouracilo o capecitabina, fármacos de la familia de las fluoropirimidinas, para los que es imprescindible genotipificar la *DPYD* de manera previa al inicio del tratamiento. Para más información, consultar el documento de “Recomendaciones de los Grupos de Trabajo de la SEFF para el gen *DPYD* y la prescripción de fluoropirimidinas”, disponible en: <https://seff.es/recomendaciones-grupos-de-trabajo-de-la-seff/>.

11. Referencias

1. Robert J, Rivory L. Pharmacology of irinotecan. *Drugs Today (Barc)*. 1998;34(9):777-803. doi:10.1358/dot.1998.34.9.485276



2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). FICHA TECNICA IRINOTECÁN HOSPIRA 20 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG. Published online 10 February 2004. Accessed December 21, 2023. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=65899>
3. Kroetz DL. Role for drug transporters beyond tumor resistance: hepatic functional imaging and genotyping of multidrug resistance transporters for the prediction of irinotecan toxicity. *J Clin Oncol*. 2006;24(26):4225-4227. doi:10.1200/JCO.2006.07.2355
4. Han JY, Lim HS, Park YH, Lee SY, Lee JS. Integrated pharmacogenetic prediction of irinotecan pharmacokinetics and toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;63(1):115-120. doi:10.1016/j.lungcan.2007.12.003
5. Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association between UGT1A1*28 polymorphisms and clinical outcomes of irinotecan-based chemotherapies in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *PLoS One*. 2013;8(3):e58489. doi:10.1371/journal.pone.0058489
6. Lévesque E, Bélanger AS, Harvey M, et al. Refining the UGT1A haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/irinotecan-based regimens. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;345(1):95-101. doi:10.1124/jpet.112.202242
7. Takasuna K, Hagiwara T, Hirohashi M, et al. Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Res*. 1996;56(16):3752-3757.
8. Brandi G, Dabard J, Raibaud P, et al. Intestinal microflora and digestive toxicity of irinotecan in mice. *Clin Cancer Res*. 2006;12(4):1299-1307. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0750
9. Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association between UGT1A1*28 polymorphisms and clinical outcomes of irinotecan-based chemotherapies in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *PLoS One*. 2013;8(3):e58489. doi:10.1371/journal.pone.0058489
10. Brandi G, de Rosa F, Biasco G. Irinotecan toxicity: genes or intestinal microflora? *Br J Cancer*. 2009;100(6):1017. doi:10.1038/sj.bjc.6604957
11. van der Bol JM, Mathijssen RHJ, Creemers GJM, et al. A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res*. 2010;16(2):736-742. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1526
12. Milano G, Innocenti F, Minami H. Liposomal irinotecan (Onivyde): Exemplifying the benefits of nanotherapeutic drugs. *Cancer Sci*. 2022;113(7):2224-2231. doi:10.1111/cas.15377
13. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión. Published online 11 November 2016.
14. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529-1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485
15. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). FICHA TECNICA TRODELVY 200 MG. Published online 22 November 2021.



16. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Irinotecan (ONIVYDE) pegylated liposomal- drug label. Published online 2016. Accessed March 20, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onivyde-pegylated-liposomal-epar-product-information_en.pdf
17. Agencia Canadiense del Medicamento (HCSC). Irinotecan (CAMPTOSAR) injection, Intravenous-drug label. Published online 2014. Accessed March 20, 2024. https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/Irinotecan_HCSC_06_02_15.pdf
18. Agencia Suiza del Medicamento. Irinotecan (ONIVYDE) liposomal- drug label. Publication Online January 2024. Accessed March 20, 2024. <https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=65994>
19. Agencia de Alimentos y Fármacos estadounidense. Irinotecan (CAMPTOSAR) injection, intravenous infusion - drug label. Published online 1996. Accessed march 21, 2024 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020571Orig1s053lbl.pdf
20. Agencia Japonesa de Medicamentos y Productos Sanitarios (PMDA). Prospecto de IRINOTECAN HYDROCHLORIDE I.V. INFUSION. Published online 2014. Accessed December 22, 2023. https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/Irinotecan_PMDA_10_31_16.pdf
21. Hulshof EC, Deenen MJ, Nijenhuis M, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between UGT1A1 and irinotecan [published correction appears in Eur J Hum Genet. 2023 Feb 16]. *Eur J Hum Genet.* 2023;31(9):982-987. doi:10.1038/s41431-022-01243-2.
22. Asociación Italiana de Oncología Médica (AIOM) y la Sociedad Italiana de Farmacología (SIF). Irinotecan. Published online: 2019. Accessed March 20, 2024. https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/2019_Racc-analisi-farmacogenetiche_v26.3.2020.pdf
23. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, et al. UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(3):219-237. doi:10.1111/fcp.12117
24. Barbarino JM, Haidar CE, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for UGT1A1. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24(3):177-183. doi:10.1097/FPC.0000000000000024
25. Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000;40:581-616. doi:10.1146/annurev.pharmtox.40.1.581
26. Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics.* 2008;9(6):703-715. doi:10.2217/14622416.9.6.703
27. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, 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):1171-1175. doi:10.1056/NEJM199511023331802
28. Servedio V, d'Apolito M, Maiorano N, et al. Spectrum of UGT1A1 mutations in Crigler-Najjar (CN) syndrome patients: identification of twelve novel alleles and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2005;25(3):325. doi:10.1002/humu.9322



29. Innocenti F, Ratain MJ. Irinotecan treatment in cancer patients with UGT1A1 polymorphisms. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(5 Suppl 5):52-55.
30. Gong QH, Cho JW, Huang T, et al. Thirteen UDPglucuronosyltransferase genes are encoded at the human UGT1 gene complex locus. *Pharmacogenetics*. 2001;11(4):357-368. doi:10.1097/00008571-200106000-00011
31. Sappal BS, Ghosh SS, Shneider B, Kadakol A, Chowdhury JR, Chowdhury NR. A novel intronic mutation results in the use of a cryptic splice acceptor site within the coding region of UGT1A1, causing Crigler-Najjar syndrome type 1. *Mol Genet Metab*. 2002;75(2):134-142. doi:10.1006/mgme.2001.3284
32. Aono S, Yamada Y, Keino H, 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. doi:10.1006/bbrc.1993.2610
33. Bravo-Gómez A, Salvador-Martín S, Zapata-Cobo P, Sanjurjo-Sáez M, López-Fernández LA. Genotyping of UGT1A1*80 as an Alternative to UGT1A1*28 Genotyping in Spain. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2082. doi:10.3390/pharmaceutics14102082
34. Kang TW, Kim HJ, Ju H, et al. Genome-wide association of serum bilirubin levels in Korean population. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(18):3672-3678. doi:10.1093/hmg/ddq281
35. Gammal R, Court M, Haidar C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2016;99(4):363-369. doi:10.1002/cpt.269
36. Karas S, Etheridge AS, Tsakalozou E, et al. Optimal Sampling Strategies for Irinotecan (CPT-11) and its Active Metabolite (SN-38) in Cancer Patients. *AAPS J*. 2020;22(3):59. doi:10.1208/s12248-020-0429-4
37. 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(2):133-140. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a059108
38. Alvau MD, Tartaggia S, Meneghello A, et al. Enzyme-Based Electrochemical Biosensor for Therapeutic Drug Monitoring of Anticancer Drug Irinotecan. *Anal Chem*. 2018;90(10):6012-6019. doi:10.1021/acs.analchem.7b04357
39. Paci A, Veal G, Bardin C, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 – Cytotoxics. *European Journal of Cancer*. 2014;50(12):2010-2019. doi:10.1016/j.ejca.2014.04.014

Páginas web de referencia

PharmGKB: <https://www.pharmgkb.org/>

PharmVar: <https://www.pharmvar.org/>

CPIC: <https://cpicpgx.org/>



12. Datos suplementarios

Tabla Suplementaria 1. Definición de los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de UGT1A1.

https://seff.es/download/60/irinotecan/3373/tabla-suplementaria-1_alelos-de-ugt1a1_21-02-2024.xlsx

Tabla Suplementaria 2. Variantes asociadas a los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de UGT1A1.

https://seff.es/download/60/irinotecan/3372/tabla-suplementaria-2_ugt1a1variantes_21-02-2024.xlsx

Anexo I. Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3306/tutorial-para-la-definicion-de-alelos-diplotipos-y-fenotipos_v2.pdf

Anexo II. Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3204/tecnologias-para-la-deteccion-de-variantes-farmacogeneticas_v5.pdf