UNIVERSIDAD DE NAVARRA

TESIS DOCTORAL

Facultad de Farmacia
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Optimización posológica de 5-Fluorouracilo en pacientes con cáncer gastrointestinal

Trabajo presentado por Amaia Egüés Lugea para obtener el grado de Doctor en Farmacia

Fdo. Amaia Egüés Lugea

Pamplona, 2015

Doña AZUCENA ALDAZ PASTOR, Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra,

CERTIFICA: que el presente trabajo **"Optimización posológica de 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer gastrointestinal**" presentado por Doña Amaia Egüés Lugea como Tesis Doctoral, para optar al grado de Doctor en Farmacia, ha sido realizado bajo su dirección en la Clínica Universidad de Navarra. Estima que puede ser presentado al tribunal que lo ha de juzgar.

Y para que así conste, firma la presente

Fdo. Dra. Azucena Aldaz Pastor

Pamplona, diciembre 2015

A mi familia, en especial a Gorka, por su paciencia, comprensión y apoyo
a todos mis proyectos

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a la Dra. Azucena Aldaz Pastor, directora de esta tesis doctoral, por la dedicación, y el apoyo que me ha brindado en este trabajo. Gracias por la confianza depositada en mí durante todos estos años y por haber conducido mi crecimiento profesional.

Quisiera también agradecer a todo el Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra su apoyo y colaboración. Gracias por lo que me habéis enseñado durante todos estos años.

A todos los miembros implicados en este trabajo, por su labor, esfuerzo y dedicación.

A todo el equipo de Oncología Médica de la Clínica Universidad de Navarra, y en especial a la Dra. Martín Romano, por su generosa y desinteresada ayuda. Por resolver todas mis dudas y estar siempre disponible para mí.

Al Dr.Federico Tutau Gómez, por su disponibilidad y comprensión. Por ofrecerme su ayuda y apoyo en los momentos difíciles.

A mis compañeras del Servicio de Farmacia del Hospital del Henares, por su orientación y enorme colaboración. Sin duda, con vosotras el camino ha sido mucho más fácil.

A toda mi familia, por haber estado pendientes de mí durante todo este tiempo y haber sido una pieza clave en la ejecución de este proyecto. Gracias por vuestra confianza ciega en mí, así como por creer que siempre puedo lograr aquello que me proponga.

A Gorka, porque parte de esta Tesis también es tuya y sé lo largo que ha sido este tiempo para ti. Un millón de gracias por sacrificarte conmigo y entender

lo importante que era para mí. Gracias por acompañarme, por esperarme y por poner luz a los momentos complicados. Gracias por tu paciencia infinita y por creer en mí como lo haces, pero sobre todo gracias por creer en nosotros a pesar de las dificultades.

A todos mis amigos, los de toda la vida, por vuestro interés, confianza y por creer siempre en mí. Por estar siempre a mi lado, en los momentos duros. Y por supuesto, a mis amigas y compañeras de profesión, por los momentos compartidos.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 17

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER 19

1.2. PAPEL DE LA FARMACOCINÉTICA EN ONCOLOGÍA 21

1.3. 5-FLUOROURACILO (5-FU) 24

1.3.1. Estructura química 24

1.3.2. Mecanismo de acción 25

1.3.3. Farmacocinética (PK) 28

1.3.4. Farmacodinamia (PD) 32

1.4. INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA DE 5-FU 69

2. OBJETIVOS 75

3. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS 79

3.1. PACIENTES: CRITERIOS DE INCLUSIÓN 81

3.1.1. Variables analizadas 81

3.2. PROTOCOLOS DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE 5-FU 94

3.3. PROTOCOLOS DE EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS 95

3.4. PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADOS 96

3.5. ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES DE 5-FU 98

3.6. RELACIÓN PK/PD DE 5-FU 99

3.6.1. Relación entre parámetros farmacocinéticos de 5-FU y toxicidad 99

3.6.2. Relación entre parámetros farmacocinéticos de 5-FU y eficacia 99

3.7. TÉCNICAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS 100

4. RESULTADOS 105

4.1. PACIENTES INCLUIDOS: DESCRIPTIVA 107

4.1.1. Variables antropométricas y demográficas 107

4.1.2. Variables fisiopatológicas y clínicas 108

4.1.3. Protocolos de quimioterapia y dosis de fármaco administrada 115

4.2. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS 118

4.2.1. U, UH2 y ratio UH2/U: Fenotipado de DPD 119

4.3. ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE 5-FU 122

4.3.1. Parámetros farmacocinéticos de 5-FU en función del protocolo de quimioterapia administrado 123

4.3.2. Variabilidad intraindividual en las concentraciones plasmáticas de 5-FU 127

4.3.3. Evolución de los parámetros farmacocinéticos de 5-FU a lo largo de los ciclos de tratamiento 129

4.4. ANÁLISIS PK/PD DE 5-FU 131

4.4.1. Relación entre variables antropométricas y demográficas con los parámetros farmacocinéticos 5-FU 131

4.4.2. Relación entre las variables clínico-patológicas y los parámetros farmacocinéticos de 5-FU 135

4.4.3. Influencia de la DPD en el aclaramiento de 5-FU..... 137

4.5. AJUSTE POSOLÓGICO..... 138

4.6. RELACIÓN PK/PD DE 5-FU 141

4.6.1. Relación entre exposición a 5-FU (ABC) y toxicidad..... 141

4.6.2. Relación entre exposición a 5-FU (ABC) y respuesta al tratamiento..... 150

5. DISCUSIÓN 171

5.1. PACIENTES INCLUIDOS: DESCRIPTIVA..... 173

5.2. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS 177

5.3. ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE 5-FU 179

5.3.1. Parámetros farmacocinéticos de 5-FU en función de protocolo de quimioterapia administrado 179

5.3.2. Variabilidad intraindividual en las concentraciones plasmáticas de 5-FU 182

5.3.3. Evolución de los parámetros farmacocinéticos de 5-FU a lo largo de los ciclos de tratamiento 184

5.4. ANÁLISIS PK/PD DE 5-FU 185

5.4.1. Relación entre variables antropométricas y demográficas con los parámetros farmacocinéticos 5-FU 185

5.4.2. Relación entre las variables clínico-patológicas y los parámetros farmacocinéticos de 5-FU 190

5.4.3. Influencia de DPD en farmacocinética de 5-FU 192

5.5. AJUSTE POSOLÓGICO DE 5-FU 196

5.6. RELACIÓN PK/PD DE 5-FU 201

5.6.1. Relación entre exposición a 5-FU (ABC) y toxicidad 201

5.6.2. Relación entre exposición a 5-FU (ABC) y respuesta al tratamiento 208

6. CONCLUSIONES 221

7. BIBLIOGRAFIA 227

ABREVIATURAS

ABC Área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en mcg*h/mL.

CCR Cáncer colorrectal

CL Aclaramiento en L/h

CLs Aclaramiento en L*Kg/h

CLcre Aclaramiento de creatinina en mL/min

CPLA Cáncer de páncreas localmente avanzado

Cps Concentración plasmática en estado equilibrio estacionario

CUN Clínica Universidad de Navarra

CV Coeficiente de variación en %

DT Desviación típica

EGFR Factor de crecimiento epidérmico

G Grado de toxicidad

ICt Infusión corta (30-60min)

IC95% Intervalo de confianza del 95%

IV Intravenoso

k Constante de velocidad de eliminación de primer orden aparente en h^{-1}

LV Leucovorin

mCCR Cáncer colorrectal metastásico

TLD	Toxicidad limitante de dosis
PC	Perfusión prolongada (24-46h)
PD	Farmacodinamia
PK	Farmacocinética
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
$\mathbf{t_{1/2}}$	Semivida de eliminación en horas^{-1}
TaP	Tiempo hasta progresión tumoral
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
5-FU	5-fluorouracil
U	Uracilo
UFC	Unidad de Farmacocinética Clínica
UH2	Dihidrouracilo
Vd	Volumen de distribución aparente

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología del cáncer

Hoy en día el cáncer es uno de los problemas de salud más importantes en la sociedad occidental siendo, según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en enero de 2014, la segunda causa de muerte en ambos sexos, responsable de 27,5 de cada 100 defunciones.

En el informe citado se indica también que atendiendo al género, el cáncer fue la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 296,3 fallecidos por cada 100.000) y la segunda causa en mujeres (tasa de fallecimiento: 180 por cada 100.000).

El informe GLOBOCAN 2012, publicado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) en Octubre de 2014, con datos del año 2012 obtenidos en 184 países, es la fuente más actualizada a nivel mundial sobre incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer de los 28 tipos más frecuentes de 184 países (el anterior informe se publicó en 2008) (1).

Los datos de incidencia del cáncer en España en 2012 eran de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años del 25,1%.

En este documento, la predicción para 2015 fue de 227.076 casos de cáncer, con un crecimiento de nuevos casos mayoritariamente a costa de la población ≥ 65 años.

Teniendo en cuenta la localización, el cáncer con una mayor incidencia es el colorrectal (15%), mientras que el que produce una más alta mortalidad es el cáncer de pulmón (20,6%). El cáncer con una prevalencia a 5 años más elevada es el cáncer de mama (17,9%) (Figura 1).

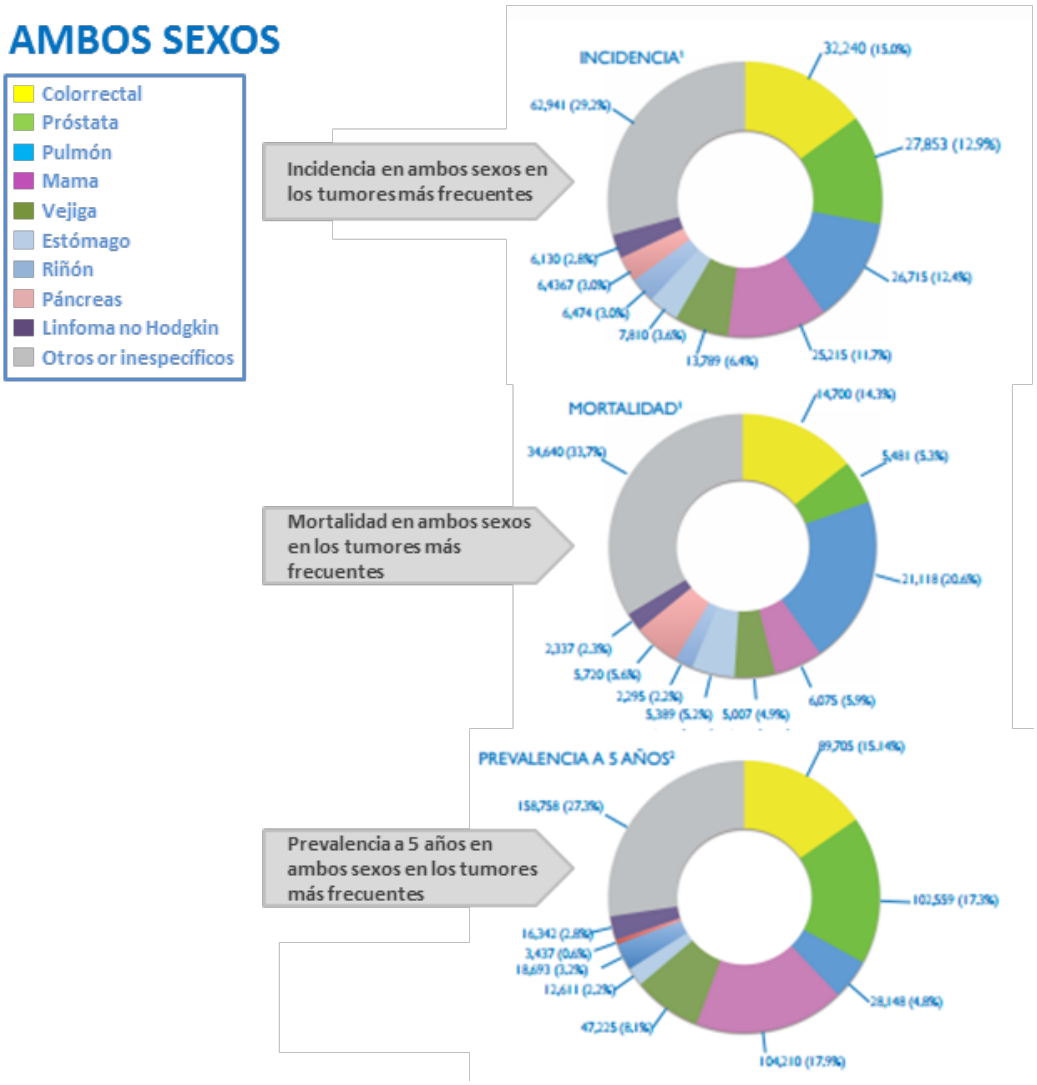

Figura 1. Incidencia, mortalidad y prevalencia de los tumores más frecuentes en el año 2012

1.2. Papel de la Farmacocinética en Oncología

Debido a la alta incidencia y elevada mortalidad de esta enfermedad, se destina una gran cantidad de recursos tanto al desarrollo de nuevos fármacos como al diseño de nuevos protocolos de tratamiento a partir de fármacos con probada eficacia antitumoral.

En los últimos años, el esfuerzo de la investigación en el área de oncología se ha centrado en una mejor comprensión de la biología molecular de los tumores. Asimismo, el mayor conocimiento de genes relacionados con el cáncer, así como de las vías moleculares implicadas, ha llevado al descubrimiento de nuevos subtipos de cáncer y también a la mejor interpretación de la interacción entre el tumor y su microambiente (vascularización, células inmunes y otras células).

Progresivamente, van incorporándose a la práctica clínica herramientas como la biotecnología (tecnologías modernas de alto rendimiento que aportan extensa información molecular de los tumores) y la bioinformática (tecnología informática en salud) que han permitido el descubrimiento de nuevas dianas moleculares.

Por otro lado, se están generando nuevas clasificaciones de tumores con subtipos de pronóstico y abordaje terapéutico muy diferentes, a la par que se están llevando a cabo un mayor número de estudios en fases más precoces de la enfermedad, utilizando diseños modificados. Se encuentra en estudio el fenómeno de la heterogeneidad tumoral, así como su impacto en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, avanzando en la optimización de la obtención de muestras tumorales y su posterior análisis molecular.

Todo esto está conduciendo a la obtención de mejores resultados en los tratamientos dirigidos contra las células tumorales y/o el sistema inmune, con menos efectos adversos en general que la quimioterapia clásica.

No obstante, el tratamiento farmacológico del cáncer presenta, entre otras dificultades, la resistencia de las células tumorales a los antineoplásicos, el estrecho margen terapéutico de estos medicamentos y la gran variabilidad en la respuesta clínica deseada.

En la práctica oncológica habitual no es raro observar pacientes que experimentan toxicidad excesiva tras la administración de un ciclo de quimioterapia, obligando al clínico a una reducción arbitraria de dosis de uno o varios de los fármacos citostáticos potencialmente implicados con objeto de minimizar efectos adversos, mientras que otros pacientes experimentan ciclos de quimioterapia excesivamente bien tolerados, sin que ello implique un aumento de dosis que pudiese aumentar la eficacia del tratamiento. Todo ello lleva a pensar que es bastante frecuente que puedan producirse situaciones tanto de supra como de infra-dosificación, con las consecuencias negativas que ello conlleva para el enfermo.

En los últimos años, ha ganado impulso en la práctica clínica la utilización de métodos y principios farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) como herramientas que permiten la optimización del tratamiento quimioterápico (2, 3). Con esta estrategia se consiguen regímenes personalizados para cada paciente reduciendo al máximo la variabilidad interindividual, es decir, permitiendo que todos los pacientes obtengan similares exposiciones del fármaco, alcanzándose el máximo beneficio terapéutico con un grado de toxicidad aceptable y contribuyendo de este modo a la reducción del gasto

sanitario asociado tanto a la ineficacia del tratamiento como a la toxicidad del mismo (4-6).

Tradicionalmente, la dosificación de fármacos citostáticos se ha hecho en función de características antropométricas tales como el peso corporal total, peso magro, o superficie corporal, especialmente con esta última. Esta práctica, muy arraigada en clínica, presupone una potencial relación entre el tamaño corporal y el tamaño y función del órgano eliminador, y por tanto, con el aclaramiento del fármaco. Sin embargo, numerosas publicaciones han demostrado que, al menos para los citostáticos tradicionales, esta estrategia de dosificación no es adecuada y no reduce la variabilidad farmacocinética interindividual ni permite alcanzar con seguridad la diana farmacológica, en los casos que ésta exista (4, 7).

Además de parámetros antropométricos, a lo largo del tiempo se han buscado indicadores de funcionalidad de órganos vitales que correlacionen bien con los parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos de los fármacos citostáticos y en consecuencia permitan optimizar su dosis. Sirva de ejemplo la relación establecida entre la exposición sistémica de carboplatino, expresada como área bajo la curva concentración-tiempo (ABC), y el aclaramiento de creatinina (CLcre) (8, 9).

Los parámetros farmacocinéticos que con mayor frecuencia se encuentran relacionados con la eficacia y la toxicidad de los medicamentos antineoplásicos son el aclaramiento total (CL), el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC), la concentración plasmática en estado de equilibrio estacionario (Cps) y el tiempo durante el cual la concentración plasmática se sitúa por encima de un determinado valor umbral (5, 10-14).

Tabla 1. Ejemplos de relación entre parámetro farmacocinético y eficacia de fármacos citostáticos

Fármaco	Tipo de tumor	Parámetro farmacocinético
Adriamicina	Mama	Concentración plasmática
	LMA	Concentración plasmática
Carboplatino	Ovario	ABC
Ciclofosfamida	Mama	ABC
Cisplatino	CyC	Concentración plasmática
	Ovario	ABC
Etopósido	Pulmón	Cps
Imatinib	GIST	Concentración plasmática
	LMC	
Irinotecan	Colorrectal	ABC
Metotrexato	LLA	Cps
	Osteosarcoma	Cmax
Tenipósido	Linfoma	Cps
Vincristina	LLA	ABC

ABC, área bajo la curva concentración-tiempo; CyC, cabeza y cuello; Cps, concentración plasmática en estado de equilibrio estacionario; GIST: tumor del estroma gastrointestinal; LLA, leucemia linfocitica aguda. LLC, leucemia linfocítica cronica; LMA, leucemia mieloblástica aguda

1.3. 5-Fluorouracilo (5-FU)

1.3.1. Estructura química

5-FU fue sintetizado por Charles Heidelberger a finales de la década de los 50. Su estructura química es análoga a la molécula de uracilo, base pirimidínica que forma parte del ARN humano, con la diferencia de que incorpora un átomo de flúor en la posición 5 (15) (Figura 2).

El razonamiento que subyace detrás del desarrollo del fármaco fue que las células cancerosas, con su alta inestabilidad genética, pueden ser más sensitivas a las moléculas "señuelo" que imitan el compuesto natural que las células normales lográndose de este modo cierta selectividad en su efecto citotóxico.

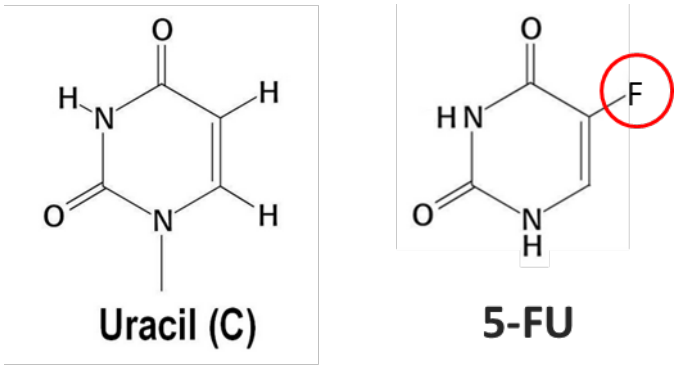

Figura 2.Estructura química de uracilo y molécula de 5-FU.

1.3.2. Mecanismo de acción

El 5-FU penetra en la célula utilizando el trasportador natural de uracilo por un sistema de transporte facilitado. Una vez dentro de la célula, es transformado por distintas vías enzimáticas en varios metabolitos activos, responsables del efecto antineoplásico (16, 17) .

El efecto citotóxico se ejerce durante todas las fases del ciclo celular siendo máximo durante la fase de síntesis (S).

La principal ruta metabólica es la conversión directa de 5-FU en 5-fluorodeoxiuridina (5-FUdR) por la acción de la timidina fosforilasa. El 5-FUdR es a su vez fosforilado por la timidina quinasa (TK) transformándose en un metabolito activo, el 5’-fluoro-2’ deoxiuridina monofosfato (5-FdUMP).

Posteriormente, el 5-FdUMP en presencia de folato reducido (5,10-metilentetrahidrofolato) forma un complejo estable unido covalentemente a la timidilato sintetasa (TS). Este complejo inhibe el funcionamiento de TS dando lugar a la depleción de deoxitimidina trifosfato (dTTP) e interfiriendo con la síntesis y reparación del ADN (16) (Figura 3).

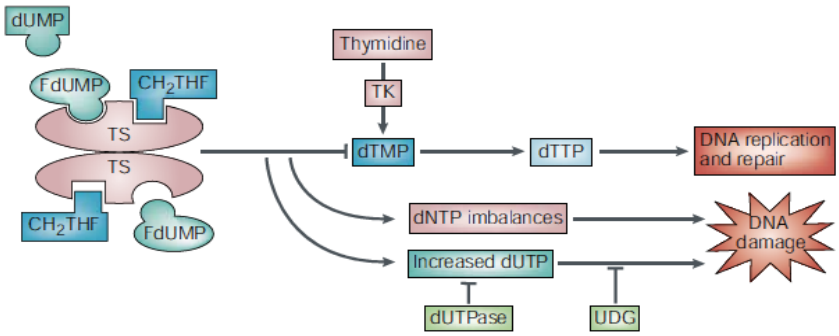

Figura 3. Mecanismo de inhibición de TS por 5-FU

Adicionalmente, el 5-FU se metaboliza hacia otras dos formas, la 5-fluorodesoxiuridina trifosfato (5-FdUTP) y la 5-fluorouridina trifosfato (5-FUTP), que actúan como falsas bases incorporándose en el ADN y ARN de la célula, respectivamente, alterando su metabolismo y conduciéndola finalmente a la apoptosis (Figura 4).

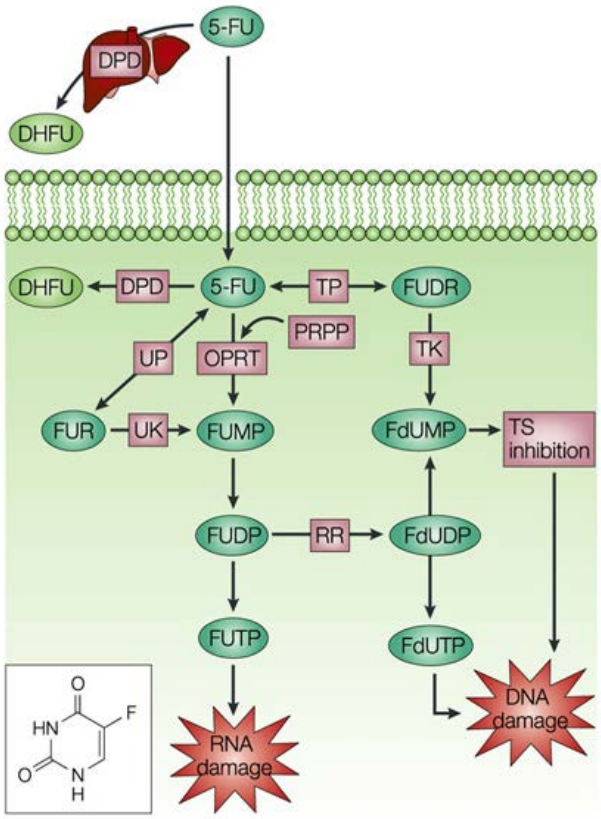

Figura 4. Metabolismo de 5-FU

El grado de importancia de cada uno de estos tres mecanismos de actuación varía entre los diferentes tumores, dependiendo también del esquema de administración del fármaco.

De este modo, cuando 5-FU es administrado mediante infusión prolongada, ejerce su toxicidad principalmente a través de la inhibición de la TS, mientras que cuando se administra en forma de bolus o infusión corta (ICt), la toxicidad resultante está mediada mayoritariamente por su incorporación en el ARN (16, 18).

1.3.3. Farmacocinética (PK)

1.3.3.1. Distribución

Tras la administración intravenosa en humanos, 5-FU se distribuye rápidamente por todo el organismo accediendo al espacio extracelular, líquido cefalorraquídeo, ascítico y pleural. La unión de 5-FU a proteínas plasmáticas no es apreciable (15).

Los estudios de distribución realizados en humanos y en modelos animales han mostrado la existencia de concentraciones de 5-FU y sus metabolitos más altas en el tumor que en los correspondientes tejidos sanos adyacentes.

Al mismo tiempo, se ha observado una persistencia más prolongada de 5-FU en los tumores respecto a otros tejidos del huésped debido, probablemente, a la incapacidad para metabolizar el uracilo (16).

1.3.3.2. Metabolismo y excreción

El catabolismo del 5-FU se realiza por un proceso saturable, fundamentalmente en el hígado y en la mucosa gastrointestinal. Hasta un 80% de la dosis administrada de 5-FU es catabolizada por reducción del anillo pirimidínico, mediante la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (18).

El producto de dicha transformación enzimática, el 5-fluoro-5,6-dihidrouracilo (FUH_2), se degrada en α-fluoro-β-alanina (FBAL) y CO_2. La semivida de eliminación de estos metabolitos es mayor que la del 5-FU (4,5-15 min) versus 620 min la de FUH_2, y 32 h la de FBAL.

El FBAL es el metabolito más importante eliminado por vía urinaria (>95%) en el hombre. Por otro lado, 5-FU se excreta además sin metabolizar entre un 5% a 20% por vía urinaria y un 2% a 3% por bilis (17).

5-FdUMP y FUTP, metabolitos activos, tienen semividas de eliminación intracelulares prolongadas. Su velocidad de desaparición varía entre diferentes tejidos y su persistencia puede ser un factor determinante en la duración y magnitud del efecto farmacológico del 5-FU (19).

1.3.3.3. Importancia de la DPD en el metabolismo de 5-FU

La DPD, enzima codificada por el gen DPYD, es el paso limitante en el metabolismo de pirimidinas, inactivando el 80-90% de la dosis estándar de 5-FU así como de capecitabina o tegafur, profármacos orales de 5-FU (20, 21).

Aproximadamente un 0,5% de la población general presenta una deficiencia total en la actividad de esta enzima, y entre un 3-5% presenta una deficiencia parcial debida a variaciones en la secuencia genética (22-25).

Los pacientes con deficiencia total de DPD, que son tratados con 5-FU o capecitabina, tienen un riesgo significativamente mayor de presentar reacciones adversas graves (grado III/ IV). Ello hace que el empleo fluoropirimidinas en este subgrupo de pacientes esté contraindicado.

El gen DPYD es altamente polimórfico. Hasta la fecha se han descrito más de 100 variantes alélicas, algunas de ellas relacionadas con déficit en su expresión. De ellas, se han identificado con mayor incidencia poblacional las cuatro siguientes: DPYD*2A (c.1905+1 G>A; rs3918290), D949V (c.2846A>T; rs6736798), I560S (c.1679 T>G, DPYD*13, rs55886062) y c.1129-5923C>G (26).

Estas cuatro variantes se presentan habitualmente en condición de heterocigosidad, dando lugar a deficiencias parciales en la actividad de DPD. Este hecho limita frecuentemente su utilidad como variables predictoras de toxicidad por 5-FU debido a la amplia variabilidad en la expresión fenotípica de las mismas (27).

Al igual que estas cuatro variantes de DPYD, otras muchas están siendo estudiadas en relación con la disposición de 5-FU (28-30). En este sentido, es importante destacar la dificultad de obtener conclusiones clínicamente significativas debido a la limitación en el número de pacientes incluidos en los estudios y en las distintas metodologías genéticas empleadas.

Recientemente, se ha publicado un trabajo (Lee, 2014), que ha analizado 25 de las 120 variantes conocidas hasta ese momento de DPYD (29). Este estudio muestra que los pacientes diagnosticados de cáncer de colon estadio III que presentan mutación DPYD*2A o D949V, presentan mayor incidencia de efectos adversos grado III-IV durante el tratamiento con 5-FU. La incidencia de efectos adversos fue mayor en mujeres que en hombres sugiriendo, por tanto, una dependencia del sexo.

En el año 2013, el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) propuso un algoritmo de ajuste de dosis de 5-FU en función de la actividad enzimática esperada para DPD (Figura 5) en base a la expresión alélica del gen DPYD (Figura 6) (31).

Ambas tablas se reproducen de la publicación original.

Figura 5. Recomendaciones de dosificación de fluoropirimidinas basadas en el fenotipo de la enzima DPD.

Phenotype (genotype)	Implications for phenotypic measures	Dosing recommendations	Classification of recommendations[a]
Homozygous for wild-type allele, or normal, high DPD activity	Normal DPD activity and "normal" risk for fluoropyrimidine toxicity	Use label-recommended dosage and administration	Moderate
Heterozygous, or intermediate activity	Decreased DPD activity (leukocyte DPD activity at 30–70% that of the normal population) and increased risk for severe or even fatal drug toxicity when treated with fluoropyrimidine drugs	Start with at least a 50% reduction in starting dose, followed by titration of dose based on toxicity[b] or pharmacokinetic test (if available)	Moderate
Homozygous, or deficient activity	Complete DPD deficiency and increased risk for severe or even fatal drug toxicity when treated with fluoropyrimidine drugs	Select alternative drug	Strong

Fluoropyrimidines: 5-fluorouracil, capecitabine, and tegafur.
DPD, dihydropyrimidine dehydrogenase.

Figura 6. Probabilidad de comportamiento de DPD (fenotipo) en base al genotipo DPYD.

Likely phenotype	Genotypes	Examples of diplotypes
Homozygous for wild-type allele or normal, high DPD activity	An individual carrying two or more functional (*1) alleles	*1/*1
Heterozygote or intermediate activity (~3–5% of patients); may have partial DPD deficiency; at risk for toxicity with drug exposure	An individual carrying one functional allele (*1) plus one nonfunctional allele (*2A, *13, or rs67376798)	*1/*2A; *1/*13; or *1/rs67376798
Homozygous variant or mutant; DPD deficiency (~0.2% of patients); at risk for toxicity with drug exposure	An individual carrying two nonfunctional alleles (*2A, *13, or rs67376798)	*2A/*2A; 13/*13; or rs67376798/rs67376798

DPD, dihydropyrimidine dehydrogenase.

Ahora bien, las variantes alélicas del gen DPYD no sólo se asocian con déficit funcional de la DPD, sino que algunas de ellas implican aumento en su expresión. Entre ellas cabe citar: c.1601 G>A (S534N; DPYD*4) y c.85 T>C (C29R; DPYD*9) (32, 33). En este aspecto existe también gran confusión ya que la variante c.85 T>C (C29R; DPYD*9) se ha asociado a déficit funcional (33).

A pesar de que la amplia variabilidad intra e interindividual en la actividad metabólica de la DPD se ha señalado como una de las causas de la distinta disposición de 5-FU en los pacientes, las pruebas genéticas de DPD no se han llegado a consolidar como herramientas de rutina clínica en la dosificación de

fluoropirimidinas (34). Ello se debe en gran medida a su alto coste y a su baja sensibilidad.

En este sentido, cabe mencionar un estudio prospectivo publicado en el año 2008 por Schwab et al. que incluyó 683 pacientes con CCR (35). Se examinó la presencia de la mutación DPYD*2A en todos ellos y se estudió su relación con la indicencia de efectos adversos graves . Sólo un 5% de los pacientes que presentaron toxicidad grado III-IV portaban la mutación. Por otro lado, menos de la mitad de los pacientes con DPYD*2A presentaron efectos adversos graves. Los autores concluyen que la detección de esta mutación tiene una capacidad predictiva de efectos adversos baja (valor predictivo positivo del 46%), existiendo otros muchos factores que pueden contribuir a la toxicidad por 5-FU.

1.3.4. Farmacodinamia (PD)

1.3.4.1. Actividad antitumoral de 5-FU

A pesar de que 5-FU fue descubierto a finales de los años 50, sigue siendo muy utilizado en la práctica clínica actual y es, junto con su profármaco capecitabina, uno de los medicamentos más prescritos para el tratamiento de tumores sólidos.

Presenta un amplio espectro antitumoral por lo que forma parte de esquemas de tratamiento de cáncer de mama, cabeza y cuello y tumores gastrointestinales (colorrectal, gastroesofágico y pancreático), tanto en fases iniciales como en estadios avanzados de la enfermedad.

Centrándonos en los tumores de origen gastrointestinal, el 5-FU ha demostrado ser clave en la respuesta terapéutica al tratamiento de quimioterapia. Por ello, se incluye en los distintos protocolos de tratamiento, tanto como agente único como en combinación. Aunque inicialmente la ventaja galénica de capecitabina, por su administración oral, produjo un sesgo hacia su prescripción abandonando la de 5-FU, el bajo coste de este último así como su facilidad de manejo terapéutico lo han vuelto a situar como agente protagonista.

La versatilidad de 5-FU ha hecho que su modalidad de administración oscile enormemente en función del tipo de tumor y la evidencia disponible en el momento de uso.

En el cáncer gastrointestinal, la administración en infusión prolongada, ha demostrado mejores resultados clínicos que la realizada en infusión corta (30-60 min) o en bolus (5-10min) (36, 37). Así, el grupo de Seifert en 1975 comparó, en pacientes con cáncer de colon avanzado, la eficacia de la administración de 5-FU en 5 días consecutivos respecto a la infusión del citostático en bolus, encontrando que, con la administración prolongada se obtenía una tasa doble de respuestas. No obstante, no se hallaron diferencias en la supervivencia global (SG) (36).

Posteriormente, en 1998, se publicó un metaanálisis acerca del resultado del tratamiento de distintas modalidades de administración de 5-FU en cáncer colorrectal que incluyó 1.219 pacientes (37). En este caso, también se observó que la tasa de respuestas (TR) de la perfusión prolongada duplicaba a la encontrada con la infusión en bolus (22% versus 11%). Ahora bien, este metaanálisis sí que mostró que la supervivencia global fue significativamente

mayor para la administración en forma de perfusión prolongada (OR 0,88; p=0,04).

Las diferentes características en los tumores según su localización en el aparato gastrointestinal exigen un trato diferencial entre ellos, por lo que se ha considerado distinguirlos en los siguientes apartados en función de su ubicación.

1.3.4.1.1. 5-Fluorouracilo en cáncer colorrectal

Existen diferentes opciones de tratamiento para cáncer colorrectal (CCR): quimioterapia, radioterapia y cirugía. A menudo, se combinan entre sí.

En el pronóstico de supervivencia, resulta crítico el estadio tumoral, ya que es el aspecto que determina la estrategia del abordaje terapéutico global.

Se considera que la única opción realmente curativa en CCR localizado (estadios I, II y III) es la cirugía. En los últimos años la técnica laparoscópica se ha ido imponiendo sobre el procedimiento convencional debido a que presenta la ventaja de ser menos invasiva, ofertando una eficacia similar.

En los pacientes que son sometidos a resección quirúrgica del tumor primario, existe un riesgo de recidiva de la enfermedad asociado a la presencia de micrometástasis en el momento de la cirugía. El objetivo de administrar tratamiento sistémico tras cirugía (adyuvante) es erradicar esas micrometástasis y por consiguiente aumentar la tasa de curación.

Los beneficios del tratamiento adyuvante han sido claramente demostrados para tumores en estadio III (38). En cambio, en estadio II esta recomendación es más dudosa, ya que los resultados obtenidos en los ensayos clínicos sobre

el tema no han logrado demostrar ventajas en la SG a pesar de lograr un beneficio en la SLE (39, 40). Basándose en estos trabajos, las guías de práctica clínica recomiendan el empleo de quimioterapia adyuvante únicamente en pacientes con CCR estadio II de "*alto riesgo*".

Se consideran factores de riesgo para recidiva tumoral tras cirugía:

- Tumor pobremente diferenciado.
- Invasión vascular, linfática o perineural.
- Presentación del tumor como obstrucción o perforación.
- Penetración tumoral (pT4): El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral y/o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes).

Además de factores que predicen el riesgo de recidiva tumoral, existen otros que predicen la respuesta global al tratamiento aunque su contribución en la práctica clínica no está claramente establecida (41, 42). Destacan:

- Pérdida alélica del cromosoma p18 (negativo).
- Inestabilidad microsatélite (positivo).

En la quimioterapia adyuvante, el empleo de 5-FU se asocia generalmente con leucovorin (LV) o folinato cálcico, agente inmunomodulador. Este factor, como se ha comentado anteriormente, estabiliza el complejo formado por TS y 5-FdUMP (sección 1.3.2).

Esta combinación fue la primera en demostrar en ensayos clínicos fase III controlados, un beneficio tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global (43).

Las mismas conclusiones se obtuvieron de un metaanálisis que incluyó 7 ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes en CCR en estadio III que recibieron tratamiento adyuvante con 5-FU/LV y cuyo grupo control fue

únicamente el tratamiento quirúrgico. En él se encontró un aumento del 10% en la tasa libre de recurrencia a los 5 años de seguimiento así como una mejoría en la tasa de la supervivencia en ese mismo periodo (51% versus 64%) (39).

En investigaciones posteriores se trabajó en la búsqueda de nuevos agentes citostáticos que incrementaran los beneficios existentes con la pauta 5-FU/LV. La demostrada superioridad de la combinación de 5-FU/LV con oxaliplatino e irinotecan en el tratamiento de la enfermedad avanzada (estudios europeos FOCUS y CAIRO), así como la probada eficacia de fluoropirimidinas orales (capecitabina) llevó al estudio de estos esquemas en el marco de la adyuvancia (44, 45).

En el ensayo MOSAIC (2009) se demostró una mejoría en la SLE del 23% en el escenario del tratamiento adyuvante en pacientes con CCR estadio II-III al utilizar oxaliplatino en asociación con 5-FU/LV (esquema FOLFOX) (46). Una actualización reciente de este ensayo (2015) que incorpora resultados tras 10 años de seguimiento, muestra un aumento en la tasa de SG del 59,0% al 67,1% para pacientes en estadio III (HR 0,80; p =0,016) (46, 47).

Al igual que 5-FU, otras fluoropirimidinas como capecitabina se han analizado en el contexto de terapia adyuvante.

El ensayo X-ACT (2006) mostró que en terapia adyuvante en pacientes con CCR estadio III, capecitabina es equivalente a 5-FU/LV en términos de SLE con un perfil de toxicidad favorable (48). No obstante hay que considerar que 5-FU se administró según el protocolo de la clínica Mayo que a día de hoy ha quedado obsoleto.

Del mismo modo, la eficacia de la combinación de capecitabina y oxaliplatino ha sido evaluada en diferentes protocolos y dosis, mostrando resultados equivalentes a la terapia intravenosa (49, 50).

No obstante, más del 20% de los pacientes con CCR presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. En este estadio se considera que la enfermedad es incurable. El objetivo del tratamiento es por tanto alcanzar la mayor tasa de supervivencia manteniendo una calidad de vida aceptable (51).

A pesar de que en este escenario la cirugía no juega un papel protagonista, algunos pacientes pueden ser subsidiarios de la misma, al menos en el abordaje quirúrgico de las metástasis.

En la década de los 80, la SG de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCCR), que recibían tratamiento con 5-FU/LV, se situaba en los 11-12 meses. Los avances experimentados en los últimos años han situado la SG a partir de 2010 en 22-24 meses. Estos avances incluyen la incorporación de oxaliplatino y/o irinotecan a 5-FU/LV, los esquemas secuenciales, los métodos ablativos locales y las terapias dirigidas en función de distintos marcadores biológicos. Los mejores resultados se observan en pacientes con buen estado general y/o con potencial de resecabilidad (51).

Entre los nuevos agentes biológicos, así como los destinados a terapia dirigida con indicación autorizada que han demostrado eficacia antitumoral en mCCR, se encuentran:

- Cetuximab y Panitumumab: Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

- Bevacizumab: Anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
- Aflibercet: Proteína de fusión recombinante que actúa inhibiendo la angiogénesis mediante el bloqueo de múltiples ligandos: VEGF-A, VEGF-B y PIGF (factor de crecimiento plaquetario).
- Regorafenib: Inhibidor angiogénico de tirosin kinasa.
- Ramucirumab: Anticuerpo monoclonal recombinante que bloquea VEGFR-2.

El uso de estos agentes biológicos en adyuvancia no está, a día de hoy, claramente establecido. Están en marcha varios ensayos clínicos que pueden contribuir a esclarecer su uso (AVANT y PETACC-8) (52, 53).

Los dos esquemas más habitualmente empleados para el tratamiento de la enfermedad metastásica son FOLFOX6 (oxaliplatino + 5-FU/LV) y FOLFIRI (irinotecan + 5-FU/LV). La monoterapia con 5-FU/LV ha quedado relegada para pacientes no candidatos a recibir terapia agresiva (generalmente pacientes mayores con estado general deteriorado).

En 2004, Tournigand lideró un ensayo clínico fase III cuyo objetivo era establecer la mejor secuencia con estos esquemas (54). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir como primera línea de tratamiento o bien FOLFOX6 o bien FOLFIRI, manteniéndose el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. En ese punto, los pacientes con FOLFOX6 pasan a recibir FOLFIRI y viceversa. La mediana de SG para la secuencia FOLFOX6-FOLFIRI fue de 20,6 meses frente a 21,5 meses para la de FOLFIRI-FOLFOX6. Se consideró, que FOLFOX6 y FOLFIRI eran regímenes equivalentes, ya que no hubo diferencias significativas en la SLP (10,9 versus 14,2 meses). Un año después un estudio

italiano, publicado por Colucci et al., que comparaba también los esquemas FOLFOX y FOLFIRI, confirmó los resultados anteriores (55).

Cuando en los esquemas anteriores mencionados se sustituye 5-FU por capecitabina, transformándose éstos respectivamente en esquemas CAPOX y CAPIRI, las conclusiones se modifican. Así, CAPOX resulta ser un tratamiento de eficacia y toxicidad similar a FOLFOX (56) mientras que CAPIRI se muestra más tóxico que FOLFIRI. Estos regímenes no se consideran intercambiables y su uso ha quedado relegado en la práctica clínica.

Teniendo en cuenta que ambos esquemas han demostrado eficacia similar, la elección de uno u otro se basa en criterios de toxicidad (más alopecia y toxicidad gastrointestinal con irinotecan y más neurotoxicidad y neutropenia con oxaliplatino) (57).

Otra combinación utilizada para el tratamiento de mCCR es la compuesta por 5-FU, irinotecan y oxaliplatino; régimen FOLFOXIRI. La toxicidad de este esquema hace que su empleo quede restringido a pacientes muy seleccionados (pacientes con buen estado general y con un tumor altamente agresivo).

Falcone et al. en 2007 llevaron a cabo un estudio dirigido a comparar el beneficio terapéutico de FOLFOXIRI sobre FOLFIRI, en 244 pacientes con mCCR. Encontraron una tasa de respuestas del 66% con el protocolo FOLFOXIRI frente al 41% con FOLFIRI. Ello conllevó que el porcentaje de pacientes que con posterioridad pudieron ser rescatados quirúrgicamente, fuera mayor también con el esquema FOLFOXIRI. Como consecuencia de ello, los pacientes asignados a recibir el tratamiento FOLFOXIRI mostraron una SG significativamente superior (23 meses versus 17 meses) (58).

En esta misma línea el estudio TRIBE (2008) demostró una mayor SG (29,8 versus 25,8 meses) para el brazo FOLFOXIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab en un ensayo que incluyó a 508 pacientes con mCCR en primera línea de tratamiento (59). Sin embargo, no se consiguió demostrar superioridad en la tasa de pacientes rescatados con cirugía.

El papel de los fármacos biológicos ha sido ampliamente estudiado en mCCR.

La adición de bevacizumab al tratamiento al régimen IFL (5-FU/LV + Irinotecan) demostró un aumento significativo en la tasa de respuestas (45 versus 35%) así como un beneficio en el tiempo hasta la progresión tumoral (TaP), 11 versus 6 meses, y en la SG (20 versus 16 meses) en su ensayo fase III realizado en el año 2004 (60).

En la actualidad, la adición de bevacizumab a los regímenes FOLFOX6 o FOLFIRI es ampliamente utilizada. Sin embargo, la adición de este anticuerpo monoclonal a los esquemas anteriormente mencionados únicamente aporta un beneficio clínico limitado a la par que incrementa notablemente la toxicidad, observándose proteinuria, hipertensión, aumento de riesgo de sangrado, perforación intestinal, retraso en la cicatrización de heridas y tromboembolismo. Por ello, su empleo rutinario resulta controvertido (61).

El descubrimiento de la importancia de las vías de señalización intracelular asociadas a EGFRR, ha permitido profundizar en alguna de ellas como la vía RAS-RAF-NAPK, implicada en la proliferación celular, invasión tumoral y la metastatización.

Los anticuerpos anti-EGFR como cetuximab y panitumumab, bloquean la activación de esta vía inducida por la unión de un ligando al receptor. Las

mutaciones en el gen EGFR, así como en otros efectores de la vía como RAS y RAF, se han asociado a distintos resultados clínicos.

De hecho, las mutaciones del gen RAS reducen considerablemente la respuesta a estos fármacos biológicos, por lo que se reservan para pacientes sin mutación a este nivel.

El uso de cetuximab o panitumumab en combinación con 5-FU y oxaliplatino o irinotecan se considera una opción razonable en pacientes que no presentan mutación RAS.

En el ensayo CRYSTAL, publicado en 2009, que incluyó a 1.198 pacientes con mCCR que fueron randomizados a recibir bien FOLFIRI o bien FOLFIRI-Cetuximab, la adición de cetuximab mostró únicamente beneficio terapéutico en los pacientes con estado RAS no mutado en términos de SG (23,5 versus 20 meses), SLP (9,9 versus 8,4 meses) y en la tasa de respuestas (62).

Por el contrario, los resultados de la adición de cetuximab a regímenes basados en oxaliplatino son más controvertidos.

En el año 2009, se publicaron los resultados del estudio fase III OPUS que mostró que en pacientes con mCCR y RAS no mutado la adición de cetuximab a FOLFOX mejoraba significativamente la tasa de respuestas (61 versus 37%) y SLP (8,3 versus 7,2meses), mostrando sin embargo un beneficio modesto en términos de supervivencia (18,5 versus 22,8 meses) (63, 64).

En contraposición el ensayo fase III randomizado EPOC la adición de cetuximab a FOLFOX condujo a una menor SLP en pacientes con mCCR potencialmente resecable con RAS no mutado (65).

Los resultados de este estudio EPOC han condicionado que las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) no recomienden el empleo de cetuximab en combinación con regímenes basados en oxaliplatino.

El otro anticuerpo anti-EGFR comercializado, panitumumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con mCCR KRAS no mutado tras fallo a tratamiento estándar.

La adición de panitumumab a esquema FOLFIRI en primera línea no ha sido estudiada. Por el contrario, la combinación panitumumab-FOLFOX ha mostrado beneficios en términos de SLP (9,6 versus 8 meses) y SG (24 versus 20 meses) en el ensayo PRIME de 2010 en pacientes con RAS no mutado (66).

La cuestión que se plantea es qué tipo de anticuerpo monoclonal es mejor utilizar en primera línea, ¿un anti VEGF o un anti EGFR?

En este sentido, cabe destacar dos ensayos clínicos fase III, el FIRE-3 y el estudio PEAK.

En el ensayo FIRE-3 se comparó la adición de bevacizumab versus cetuximab a pacientes con mCCR no tratados previamente (67). Los 592 pacientes incluidos eran KRAS y NRAS no mutado. Cetuximab demostró una mayor tasa de respuesta (76 versus 65%) que bevacizumab, no hallándose diferencias en la SLP (10,5 versus 10,4). Cetuximab mostró sin embargo beneficio en la SG (33 versus 26 meses; HR 0,69 (95% CI 0,52-0,92). La no diferencia en la SLP con impacto en la SG hace pensar en el impacto de líneas posteriores, aunque este hecho no se detalla en el ensayo clínico.

La preferencia de panitumumab sobre bevacizumab se estudió en el ensayo PEAK, ensayo randomizado fase II que comparaba el impacto de la adición del

anti-VEGF al esquema FOLFOX (68). Panitumumab demostró un impacto en la SG (34 versus 24 meses). Cuando se analizaron pacientes KRAS y NRAS no mutados el beneficio en la SG fue todavía mayor (41 versus 29 meses).

El beneficio de cetuximab sobre bevacizumab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI en pacientes con KRAS no mutado no pudo demostrarse en el ensayo CALGB/SWOG que incluyó a 1.137 pacientes. Ambos brazos tuvieron una SG similar (29,9 versus 29 meses). Los datos se presentaron en el congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), celebrado en 2014 (69).

Otro de los temas controvertidos en el tratamiento del mCCR, es cuánta debe ser la duración de la terapia inicial si hay respuesta favorable al tratamiento. La duración media, es la administración de 6-8 ciclos de quimioterapia. En ese punto, puede mantenerse el tratamiento con 5-FU/LV y el agente biológico (en el caso de que estuviese asociado al esquema terapéutico) hasta que la enfermedad progrese.

Ante una progresión de la enfermedad, como se ha mencionado previamente, la mayoría de pacientes tratados con FOLFOX (o CAPOX) son tratados en una segunda línea con FOLFIRI o al revés, según el diseño del estudio clínico llevado a cabo por Tournigand.

Asimismo, la adición de fármacos anti-EGFR ha demostrado eficacia en ensayos clínicos tras fracaso a una primera línea con oxaliplatino y/o irinotecan (70).

En este sentido, el ensayo clínico VELOUR (2012) demostró un beneficio moderado en la SG para el grupo que recibió aflibercept-FOLFIRI en segunda línea de tratamiento para mCCR frente al grupo que recibió únicamente

FOLFIRI (13,5 versus 12,1meses) (71). Otros autores, en cambio, mantienen la continuidad de Bevacizumab tras la progresión, de la enfermedad, hecho que fue mostrado en el estudio europeo TML en 2013 (72).

Regorafenib ha sido aprobado en monoterapia para pacientes con mCCR tras fracaso a regímenes con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y un fármaco anti-VEGF si son RAS no mutado. Los beneficios de regorafenib son modestos (SG 6,4 versus 5 meses HR 0,77) frente a tratamiento de soporte (73).

1.3.4.1.2. 5-Fluorouracilo en cáncer de páncreas

Al igual que en CCR en el cáncer de páncreas (CP) la cirugía es la única oportunidad de curación. Únicamente un 15-20% de los pacientes presentan enfermedad potencialmente resecable en el momento del diagnóstico. Por el contrario, entre un 30-40% presentan enfermedad localmente avanzada (CPLA) irresecable de inicio y un 40% presentan enfermedad metastásica (mCP) (74).

No obstante, incluso para pacientes con enfermedad resecable, la respuesta alcanzada tras cirugía es pobre, incluso tras administración de quimioterapia adyuvante. La tasa de supervivencia a 5 años para pacientes sin afectación ganglionar oscila entre el 25-30% reduciéndose al 10% cuando hay nódulos positivos.

El tratamiento óptimo de la enfermedad localmente avanzada no está claramente establecido en clínica. Las distintas opciones disponibles incluyen radioterapia (RDT) sola, quimio-radioterapia (QM-RDT) o únicamente quimioterapia (QMT).

Tradicionalmente se prefiere el uso inicial de quimioterapia frente a RDT para el tratamiento de CPLA (74). Cuando la enfermedad progresa, se recomienda el uso de QMT basada en fluoropirimidinas junto con RDT (QM-RDT), quedando la RDT sola como tratamiento sintomático para pacientes no candidatos a QM-RDT, cuando no es posible un control adecuado del dolor con tratamiento farmacológico (74).

Un pequeño grupo de pacientes con CPLA son clasificados como enfermedad al límite de la resecabilidad (*borderline*) al momento del diagnóstico. En este subgrupo, el abordaje inicial consiste en administración de quimioterapia sistémica previa a la cirugía (neoadyuvancia) con el objetivo de aumentar la probabilidad de resección tumoral.

Los pacientes con mCP son candidatos a QMT sistémica. Históricamente el tratamiento estándar de mCP ha sido la utilización de gemcitabina en monoterapia, evidencia soportada por ensayos clínicos realizados en su mayoría en población mixta (CPLA y mCP) obteniéndose una supervivencia global en torno a los 6-7 meses con una tasa de respuestas no superior al 10%.

En este escenario, 5-FU ha sido ampliamente utilizado desde su descubrimiento. Globalmente, la tasa de respuestas obtenidas con 5-FU en monoterapia es muy baja y oscila considerablemente en función del esquema y protocolo de administración utilizado. En los estudios más recientes que incluyen LV/5-FU la tasa de respuestas oscila entre 0 y 9% y la SG entre 2,5 y 6 meses (75, 76).

Con el objetivo de aumentar los beneficios obtenidos en monoterapia, la eficacia de 5-FU en combinación con otros citostáticos (cisplatino,

adriamicina…) para el tratamiento de mCP ha sido ampliamente estudiada. Sin embargo, estas combinaciones a pesar de mostrar beneficios modestos en la tasa de respuestas no han conseguido impactar en la SG.

A pesar del elevado número de ensayos clínicos realizados, la única combinación que ha demostrado superioridad frente a gemcitabina en monoterapia ha sido la asociación de gemcitabina con paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel) utilizada en un ensayo fase I-II llevado a cabo en 67 pacientes naive con mCP en 2011. Entre los 44 pacientes tratados con la dosis máxima de gemcitabina tolerada (1.000mg/m^2 en los días 1,8 y 15, cada 21 días) la tasa de respuestas fue del 48%, con una SG de 12,2 meses. La incidencia de efectos adversos grado III-IV a estas dosis incluyó fatiga en 27%, neuropatía en 20% y neutropenia en 49% de los pacientes (77).

Este mismo esquema fue evaluado en el ensayo multicéntrico fase III MPACT que incluyó a 861 pacientes. La terapia combinada nab-paclitaxel consiguió una tasa de respuestas del 27% versus 7% en pacientes que recibieron tratamiento con gemcitabina semanal. Del mismo modo, se observó beneficio con la terapia combinada nab-paclitaxel comparada con la monoterapia de gemcitabina en la SLP y SG (8,5 y 5,5 meses respectivamente versus 6,7 y 3,7 meses) (77).

Una modificación de este régimen (gemcitabina y nab-paclitaxel administrados c/14d) ha sido propuesto en *2015 ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium*. Los datos preliminares han demostrado una SG de 11,1 meses con una reducción en la tasa de neutropenia grado III/IV y neuropatía respecto al ensayo original (77, 78).

A pesar de los resultados prometedores obtenidos con el uso de quimioterapia en combinación, en el contexto de enfermedad metastásica, no está claro si esta estrategia se puede extrapolar al tratamiento de CPLA. Hasta la fecha, no existen estudios publicados en CPLA que demuestren la superioridad del uso de quimioterapia en combinación frente al uso de gemcitabina en monoterapia.

A día de hoy, el mayor beneficio en mCP se ha conseguido con la asociación 5-FU-Oxaliplatino-Irinotecan (esquema FOLFIRINOX) tras los resultados del ensayo ACCORD 11 publicado en 2011. Este ensayo incluyó a 342 pacientes naive con mCP y buen estado general (ECOG 0-1) que fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento: gemcitabina en monoterapia versus régimen FOLFIRINOX. El grupo de pacientes que recibió el triplete obtuvo una tasa de respuestas significativamente mayor (32 versus 9%) así como una mayor SLP (6,4 versus 3,3 meses) y SG (11,1 versus 6,8) (79). La tasa de efectos adversos fue, asimismo, significativamente superior en el grupo de pacientes con FOLFOXIRI. Los efectos adversos incluyeron: neutropenia grado III-IV (46 versus 21%), trombocitopenia neuropatía sensitiva, vómitos, diarrea (13 versus 2%) y fatiga (23 versus 18%). No obstante, a pesar de la alta incidencia de toxicidad, FOLFOXIRI fue asociado con una mejora en el estado general y en el tiempo hasta deterioro general.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con este esquema, se han propuesto diferentes modificaciones del mismo con el objetivo de reducir la incidencia de efectos adversos. Quizá la más popular en la práctica clínica sea la supresión del bolus de 5-FU, manteniendo la infusión continua (PC) así como las dosis de oxaliplatino e irinotecan. Un estudio unicéntrico llevado a cabo en Reino Unido ha demostrado que con esta modificación se mantiene la

eficacia a la par que se reducen los efectos adversos (sobre todo la toxicidad hematológica), obteniéndose valores medios de SG de 9,3 meses (IC95% 8,3-10,4 meses) y una SLP de 7,2 meses (4,7-9,6 meses) (80).

El papel de los fármacos biológicos está siendo investigado también en el contexto de mCP, pero los resultados obtenidos hasta la fecha son incongruentes.

Existen muy pocos ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes en los que la terapia inicial basada en gemcitabina ha fracasado. Así mismo en las guías de práctica clínica, no existen unas pautas claras de actuación. La utilización de 5-FU en monoterapia o en combinación con oxaliplatino parecen estrategias aceptadas según las guías NCCN.

Los únicos datos que sugieren un beneficio en la SG para una segunda línea de tratamiento en mCP provienen de un estudio de 49 pacientes realizado en 2011 (81). Los pacientes recibieron tratamiento según el esquema OFF (oxaliplatino (85mg/m^2 d8 y 22) + LV/5-FU en perfusión continua de 24 horas los días 1, 8 15 y 22 administrándose el esquema con una cadencia de 6 semanas) tras el fracaso a una primera línea con gemcitabina, mostrando una mayor SG que los pacientes que recibieron tratamiento de soporte (4,8 versus 2,3 meses).

No existen datos prospectivos sobre el uso de FOLFIRINOX en pacientes con mCP tras el fracaso a una primera línea con gemcitabina. En un análisis retrospectivo y unicéntrico publicado también en 2011, realizado con 27 pacientes y con un seguimiento de 6 años, se observó tras el tratamiento en 2º línea con FOLFININOX, una tasa de respuestas (TR) del 19% con un 44% de estabilizaciones de enfermedad (EE). En este estudio, se encontró una SLE de

5,4 meses. Un 56% de los pacientes presentaron neutropenia grado III-IV aunque únicamente un paciente presentó neutropenia febril (82).

1.3.4.1.3. 5-Fluorouracilo en cáncer gastroesofágico

Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal superior están asociados a una gran letalidad siendo las tasas de SG a los 5 años en torno al 17,9% para cáncer esofágico y del 29,3 % para cáncer gástrico según datos recogidos por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) entre los años 2005 y 2011.

La probabilidad de diseminación metastásica temprana es muy alta, incluso para pacientes con estadio precoz de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Por esta razón, el objetivo del tratamiento es, principalmente, aumentar la tasa de supervivencia garantizando una calidad de vida aceptable (83).

La utilización de quimioterapia sistémica es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad metastásica consiguiendo un adecuado control de la disfagia. Sin embargo, el control de otros síntomas como dolor, náuseas, obstrucción, perforación o sangrado, que pueden aparecer en el contexto de la enfermedad localmente avanzada, pueden requerir un abordaje multidisciplinar (radioterapia, cirugía…).

La evolución en el análisis histológico y en la localización del cáncer gastroesofágico, ha conducido a cambios progresivos en el abordaje terapéutico de estos tumores a lo largo del tiempo.

En los años 70, el 70% de los tumores esofágicos eran clasificados como escamosos (SCC) y un 22% se hallaban localizados en el tercio superior del

tracto gastrointestinal. Actualmente, la mayoría de los cánceres de esófago diagnosticados son adenocarcinomas de localización mayoritaria en el tercio distal (86%) (83, 84).

Más del 90% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas. En los años 30, la mayoría de ellos se localizaban en la parte distal del estómago (cuerpo gástrico y antro). En los últimos años, sin embargo, la incidencia de tumores en cuerpo gástrico y antro ha disminuido considerablemente a la par que ha aumentado dramáticamente la incidencia de adenocarcinoma de unión gastroesofágica (85). Esto hace que la mayoría de las veces sea muy difícil diferenciar entre un tumor esofágico y uno gástrico siendo el abordaje terapéutico similar en ambos casos (86).

A pesar del elevado número de ensayos clínicos randomizados disponibles, no existe un consenso claro sobre cuál es el mejor régimen de quimioterapia a elegir en primera línea. En general, la quimioterapia en combinación ha demostrado una mayor tasa de respuestas que agentes en monoterapia.

En el año 2010 se publicó un metaanálisis que incluía pacientes con cáncer gástrico avanzado. Según este estudio, en comparación con la monoterapia, la terapia combinada se asoció con un incremento modesto pero estadísticamente significativo de la SG (HR 0,82 95% IC 0,74-0,90) (87). Cabe destacar que los regímenes empleados en la mayoría de ensayos clínicos incluidos en este estudio están a día de hoy obsoletos pero se consideraban de elección cuando los tumores gástricos eran mayoritariamente escamosos.

Entre los regímenes actualmente utilizados en primera línea destacan ECF (Epirrubicina-Cisplatino y 5-FU en PC) y DCF (Docetaxel-Cisplatino y 5-FU en PC). Otra estrategia que está ganando fuerza según los últimos ensayos

publicados es la utilización del esquema FOLFOX como piedra angular de tratamiento. El mayor problema de estos esquemas es la necesidad de un reservorio venoso central y la utilización de sistemas de infusión ambulatorios.

En base a los resultados del ensayo REAL publicado en 2008, el esquema EOX (Epirrubicina-Oxaliplatino-Capecitabina) ha emergido como el tratamiento de elección para muchos oncólogos (88). En este trabajo se incluyeron 1.002 pacientes con cáncer gástrico avanzado y se distribuyeron, utilizando un diseño 2x2, en cuatro grupos de tratamiento: ECF, ECX (Epirrubicina-Cisplatino-Capecitabina), EOX y EOF (Epirrubicina-Oxaliplatino-5-FU en PC); No se encontraron diferencias en la tasa de respuestas ni en la SLP, siendo la SG mayor en los brazos que contenían capecitabina (HR muerte 0,86 IC95% 0,80-0,99). La conclusión de los autores fue que la sustitución de 5-FU por capecitabina no comprometía la eficacia del tratamiento.

La combinación de 5-FU con antraciclinas (adriamicina y epirrubicina) ha sido ampliamente estudiada en ensayos clínicos en asociación con mitomicina (FAM/FEM) metotrexato (FAMTX/FEMTX) o cisplatino (EFC/ACF).

EFC demostró un beneficio en términos de tasa de respuestas (45 versus 21%) y SG (8,9 versus 5,7 meses) frente a FAMTX en un estudio clínico fase III publicado en 1997 y que incluyó a 274 pacientes con cáncer gástrico avanzado (89).

En un metaanálisis publicado en Cochrane en 2006 se demuestra que la adición de epirrubicina al esquema cisplatino-5-FU aumenta significativamente la supervivencia (HR muerte 0,82 IC95% 0,73-0,92) (90). No obstante estudios más recientes (2008) sugieren que la utilización de FOLFOX

o Cisplatino-Capecitabina es más activa que los regímenes antiguos en los que cisplatino se combinaba con 5-FU administrado en bolus (91).

Se han estudiado también diferentes esquemas que utilizan taxanos como agente principal para el tratamiento de cáncer gastroesofágico, ninguno de los cuales ha demostrado una clara superioridad frente a los regímenes basados en el uso de platinos (92, 93).

Del mismo modo, se han ensayado regímenes que combinan taxanos y platinos para el tratamiento de cáncer gastroesofágico. El esquema DCF (Docetaxel-Cisplatino-5-FU) se comparó con cisplatino-5-FU en el ensayo clínico TAX-325 (2005) que incluyó a 457 pacientes naive con cáncer gástrico avanzado. El brazo que contenía docetaxel demostró un TaP superior (5,6 versus 3,7 meses) y una tasa mayor SG a los 2 años (18 versus 9%). Asimismo, en este grupo, se demostró un claro beneficio en tiempo hasta empeoramiento de síntomas (6,1 versus 4,8 meses) y en deterioro de la calidad de vida (94). Sin embargo la contribución de cisplatino a la eficacia es incierta ya que se han demostrado similares resultados clínicos con docetaxel-5-FU sin cisplatino (95).

No está claro en la actualidad, si DCF es más efectivo y seguro que regímenes libres de taxanos como ECF. Un ensayo clínico en fase II publicado en 2007 con sólo 81 pacientes comparó DCF versus ECF. A pesar de que el estudio carecía de suficiente potencia estadística, se observó un mayor beneficio de DCF comparado con ECF en términos de tasa de respuestas (37 versus 26%) y SG (10,4 versus 8,3 meses) (96).

Otra de las cuestiones que no está claramente establecida es si existe superioridad de un platino sobre otro en el tratamiento de cáncer

gastroesofágico. A este respecto, hasta la fecha hay publicados 3 estudios randomizados fase III que comparan regímenes basados en oxaliplatino con esquemas que utilizan cisplatino para el tratamiento de cáncer gastroesofágico avanzado. Los tres concluyen que la eficacia de ambas estrategias en comparable.

Todos los regímenes mencionados se consideran opciones válidas para pacientes con buen estado general. Para pacientes con estado general deteriorado se prefiere en uso de LV/5-FU en monoterapia o el empleo de capecitabina. Otras estrategias aceptadas incluyen la utilización de irinotecan o taxanos en régimen semanal (87).

A los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma debe explorarse la sobreexpresión de HER2, recomendándose la adición de trastuzumab si el resultado es positivo y no existe contraindicación para su uso (97).

1.3.4.2. Efectos adversos

Los efectos tóxicos más importantes y, en ocasiones, limitantes de la dosis (TDL) del 5-FU se producen en los tejidos con mayor velocidad de proliferación como son la médula ósea y el tracto gastrointestinal.

La gama de toxicidades asociadas al 5-FU varía considerablemente según la dosis utilizada, el esquema terapéutico y la modalidad de administración empleada (Tabla 2).

Hasta un 30% de los pacientes que reciben tratamiento con 5-FU en esquemas en los que se administra en forma de bolus y entre 5-10% de los que lo reciben en perfusión prolongada, presentan efectos adversos graves (grado

III-IV), explicándose este hecho en un 35-60% de los casos por deficiencias en DPD (15).

Tabla 2. Toxicidad de 5-FU en función de la modalidad de administración

Bolus*[1]	Perfusión prolongada*[2]
Mielosupresión (neutropenia) (TLD)	Diarrea (TLD)
Mucosistis (si se administra con LV)	Cardiotoxicidad
Diarrea (si se administra con LV)	Síndrome mano-pie (TLD) 45%
	Ataxia cerebelosa (2,6 g/m^2 en IC de 24 h)

*1 Dosis habituales: 600 mg/m^2 por semana o 500 mg/m^2 5 días cada 3 o 4 semanas.
*2 Dosis habituales: 2400 mg/m^2/ durante 48 horas cada 2 semanas.
TLD: toxicidad limitante de dosis; LV: leucovorín

Por otro lado y según los datos obtenidos de un metaanálisis que incluye 5 ensayos clínicos y recoge datos de más de 2.400 pacientes (2002), las mujeres tienen una tasa mayor de efectos adversos graves que los hombres (50 versus 40%). El mecanismo por el cual esto sucede es hasta la fecha desconocido (98). La mayoría de ensayos recopilados en este metaanálisis incluyen un protocolo de 5-FU administrado en forma de bolus durante 5 días consecutivos.

1.3.4.2.1. Toxicidad hematológica

La tasa de efectos adversos hematológicos por 5-FU varía considerablemente según el protocolo de quimioterapia en el que se administra, pero sobre todo, en función de los fármacos con los que se administra concomitantemente.

El tratamiento sistémico con 5-FU produce muy frecuentemente leucopenia, neutropenia y trombocitopenia con un “nadir” entre los días 7 a 10 post tratamiento.

La incidencia de neutropenia grave (grado III-IV ronda el 25% cuando se administra concomitantemente con irinotecan (FOLFIRI), presentando entre un 5-7% de los pacientes neutropenia febril. La incidencia de toxicidad hematológica cuando se combina 5-FU con oxaliplatino (FOLFOX) aumenta las tasas de neutropenia grado III-IV hasta un 30-35% (54).

La toxicidad hematológica asociada al triplete (5-FU/LV + oxaliplatino + irinotecan) produce tasas de neutropenia elevadas (>50%), hecho que limita en muchas ocasiones mantener las dosis máximas de los fármacos incluidos en el protocolo (79, 82).

Menos frecuentemente, puede observarse pancitopenia, agranulocitosis y anemia.

En general, la recuperación hematopoyética se produce con rapidez.

1.3.4.2.2. Toxicidad gastrointestinal

Las reacciones adversas gastrointestinales, representadas por náuseas, vómitos y anorexia, son efectos adversos frecuentes. Estos se observan con carácter moderado hasta en el 30% de los pacientes, apareciendo más frecuentemente durante la primera semana del tratamiento. La severidad de las náuseas y los vómitos es dosis-dependiente.

La diarrea es uno de los efectos adversos más frecuentes en pacientes que reciben tratamiento con fluoropiridimidnas (5-FU y capecitabina) e irinotecan, considerándose toxicidad limitante de dosis (TDL). Tanto 5-FU como irinotecan inducen toxicidad directa por pérdida de epitelio en la mucosa gastrointestinal.

Tanto la frecuencia como la intensidad de la diarrea se exacerban en regímenes que contienen leucovorin y cuando la administración de 5-FU es en forma de bolus (99). No se han encontrado factores de riesgo para la aparición de diarrea inducida por 5-FU (100).

La mucositis (TLD) es un signo precoz de toxicidad grave y suele aparecer tras 5-8 días de tratamiento. Los síntomas incluyen inflamación, eritema, ulceración de la cavidad oral y disfagia (101).

Otros efectos menos comunes son la proctitis, la esofagitis, las úlceras gástricas y el íleo paralítico.

1.3.4.2.3. Toxicidad cutánea

Dentro de la toxicidad cutánea, la manifestación más frecuente es la eritrodisestesia palmo-plantar, también denominado síndrome mano-pie. Este síndrome se caracteriza por una sensación de hormigueo en manos y pies que aumenta progresivamente con el tiempo de tratamiento. Las palmas de las manos y las plantas de los pies se hinchan simétricamente con eritema y ablandamiento de los extremos de los dedos acompañados de descamación (102, 103).

La alopecia es de carácter reversible y puede observarse en diferentes grados.

Otras manifestaciones dérmicas menos frecuentes pero asociadas a tratamiento con 5-FU son atrofia dérmica, eritema difuso, fotosensibilidad (eritema o hiperpigmentación), cambios ungueales (perdidas parciales de uñas o melanosis) e hiperpigmentación generalizada (102).

1.3.4.2.4. Toxicidad neurológica

Los efectos adversos neurológicos son de aparición infrecuente.

Sus manifestaciones clínicas incluyen desde somnolencia y cefalea hasta desorientación, confusión y síndrome cerebelar agudo. Se han descrito también signos de euforia, ataxia, nistagmo y alteraciones de la primera motoneurona (104, 105).

1.3.4.2.5. Toxicidad cardiológica

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo mayor de presentar complicaciones cardiovasculares que la población general, siendo este riesgo mayor para pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

El 5-FU es, después de las antraciclinas, el agente citostático que mayor incidencia de cardiotoxicidad reporta, sin contar los nuevos anticuerpos monoclonales anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab).

La incidencia de toxicidad cardiaca inducida por 5-FU varía entre el 1% y el 19% en los distintos ensayos, siendo en la mayoría de ellos inferior al 8% (106, 107).

Cabe destacar que el riesgo parece mayor en regímenes donde 5-FU se administra en perfusión (tanto corta como larga) que en esquemas donde el 5-FU se administra en forma de bolus.

Las reacciones adversas sobre el sistema cardiovascular incluyen taquicardia ventricular, shock cardiogénico, dolor torácico inespecífico, alteraciones electrocardiográficas asintomáticas del ST sugestivas de isquemia miocárdica,

infarto de miocardio y muerte súbita. Se han notificado además casos de tromboembolismo, incluyendo embolias pulmonares.

Generalmente la toxicidad revierte tras interrupción del tratamiento con 5-FU. El papel de los antagonistas de calcio y nitratos como agentes profilácticos es controvertido.

El mecanismo responsable de esta toxicidad no es conocido pero entre las posibles causas, la isquemia coronaria es el más propuesto por los diferentes grupos de trabajo (108). Antecedentes de enfermedad cardiovascular y el tratamiento previo con antraciclinas y/o radioterapia se han postulado como factores predisponentes de cardiotoxicidad por 5-FU.

La tasa de mortalidad asociada a cardiotoxicidad por 5-FU varía entre el 2,2% y el 13,3%.

1.3.4.2.6. Toxicidad ocular

El 5-FU produce irritación ocular y lagrimeo excesivo en hasta un 50% de los pacientes tratados, pudiendo desarrollarse conjuntivitis y dacrioestenosis.

1.3.4.2.7. Otras toxicidades

Otros efectos adversos menos frecuentes que se han descrito durante el tratamiento con 5-FU son anafilaxia y reacciones alérgicas, alteraciones de la visión y fotofobia, tromboflebitis, epistaxis, fiebre y descenso de los niveles de colesterol plasmático.

1.3.4.3. Factores predictores de toxicidad

La detección precoz de pacientes con riesgo de desarrollar toxicidad grave por 5-FU es uno de los desafíos más importantes que se plantean hoy en día en el abordaje del tratamiento de cáncer gastrointestinal.

En este contexto, la farmacogenética es la disciplina que más impulso ha ganado en los últimos años. Como se ha comentado previamente en este trabajo (sección 1.3.3.3), los estudios clínicos realizados sobre este tema se han basado mayoritariamente en la detección de mutaciones y polimorfismos en el gen que codifica la enzima DPD, clave en el metabolismo de 5-FU.

Del mismo modo que para DPD, se han descrito también variantes polimórficas en otras enzimas implicadas en el metabolismo de fluoropirimidinas. Entre las más estudiadas destaca la TS, enzima bloqueada por 5-FdUMP (metabolito activo de 5-FU) y responsable final del efecto antitumoral de 5-FU (Figura 3).

Al igual que el gen DPYD el gen TYMS, que codifica para TS, es altamente polimórfico. Se han detectado repeticiones en tándem de número variable en la región promotora de este gen (TESER). En la mayoría de los casos descritos consisten en 2 o 3 repeticiones (109).

Los pacientes homocigotos para la triple repetición (3R/3R) tienen más sitios de unión a factores de trascripción y por consiguiente presentan una mayor concentración de TS que los pacientes 2R/2R o 2R/3R. Se ha postulado que los pacientes 2R/2R, debido a una menor concentración de TS, tienen un mayor riesgo de toxicidad por 5-FU.

En este contexto, los datos publicados en los estudios clínicos sugieren un incremento del riesgo de 1,4 a 2,4 veces de desarrollar toxicidad por 5-FU en pacientes portadores de esta mutación (35, 110, 111).

A pesar de la importancia actual de los estudios genéticos, la inconsistencia de los resultados publicados en los diferentes estudios, el alto coste de las técnicas de detección y validación genética y su baja especificidad han dado paso a la búsqueda de otras vías de detección de factores de riesgo. Entre estas últimas destacan las centradas en el uso de test fenotípicos para determinar marcadores subrogados de deficiencia en DPD. Los test usados más frecuentemente se indican a continuación:

- ***Actividad de DPD en células polimorfomononucleares (PBMCs) de sangre periférica***

La enzima DPD se encuentra localizada mayoritariamente a nivel hepático. No obstante, al metabolismo de fluoropirimidinas contribuye también la actividad de DPD en otras localizaciones, como por ejemplo en los linfocitos, describiéndose una estrecha correlación entre la actividad de DPD hepática y actividad de DPD en PBMCs (112). La actividad de DPD en PBMCs en pacientes que presentan deficiencia parcial de DPD es aproximadamente un 48% menor que en pacientes normales (113).

Se ha estudiado asimismo la relación entre el aclaramiento sistémico (CL) de 5-FU y la actividad de DPD en PBMCs pero los resultados en estudios clínicos son contradictorios (114-116).

- ***Test del aliento de Uracilo (U)***

Este test consiste en la administración de una solución acuosa de 2-^{13}C-uracilo (6mg*Kg). La degradación enzimática de este compuesto por DPD y otras dos enzimas implicadas en el metabolismo de pirimidinas da lugar a la producción de $^{13}CO_2$, el cual puede medirse en el aliento utilizando técnicas infrarrojas (UBiT-IR_{300}).

En pacientes con deficiencia parcial de DPD la cantidad de $^{13}CO_2$ exhalado es menor que en pacientes que no presentan mutación a este nivel. Este test ha sido evaluado y validado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con cáncer con y sin deficiencias parciales conocidas en DPD (117).

Entre las ventajas de este test destacan su rapidez y su no invasividad. Sin embargo, el alto coste de la técnica analítica y de la propia molécula de 2-^{13}C-uracilo hace que no sea utilizado en clínica.

- ***Dosis de carga de U oral***

Este test utiliza uracilo como marcador de deficiencia de DPD (118). Se administra una dosis alta de uracilo y se mide en sangre tanto su concentración como la de su metabolito (dihidrouracilo-UH2) a unos tiempos predeterminados.

Los parámetros farmacocinéticos de U y UH2 difieren significativamente en individuos que presentan deficiencia parcial de DPD de los que no la tienen.

Respecto al test del aliento, la dosis de carga de U oral, tiene la ventaja de su bajo coste. Sin embargo la necesidad de reformulación (uracilo sólo está disponible como materia prima) y el extensivo protocolo de muestreo

necesario para la determinación de las concentraciones de U y UH2, hacen que apenas se utilice.

Por otro lado la sensibilidad y especificidad de este test no han sido evaluadas, siendo imposible su comparación frente a otros test disponibles.

- ***Ratio U/UH2 y UH2/U endógenos***

La determinación de las concentraciones basales de uracilo endógeno y/o dihidrouracilo en muestras biológicas como sangre, saliva y orina se han utilizado como marcador de deficiencia (parcial) de DPD (119-124).

Un retraso en el metabolismo de U en pacientes con deficiencia de DPD hace que las concentraciones basales de esta pirimidina sean mayores en este subgrupo. Por el contrario, la concentración basal de UH2 en estos pacientes se espera que sea menor.

Bajo este pretexto se han realizado múltiples estudios clínicos, buscando una correlación entre el valor de estas pirimidinas y la relación entre ambas (UH2/U ratio) y el aclaramiento, semivida de eliminación ($t_{1/2}$) y concentración plasmática (Cps) de 5-FU (120, 122).

En el año 99 Gamellin et al. llevaron a cabo un estudio en 81 pacientes con CCR que recibieron tratamiento con 5-FU/LV en esquema semanal (122). A todos los pacientes se les determinó el ratio UH2/U, de forma previa al inicio del tratamiento. Se demostró una fuerte correlación entre el CL de 5-FU y el ratio UH2/U (R=0,639) por regresión lineal. En los pacientes que presentaron toxicidad grado III-IV, el valor de UH2/U ratio fue menor que 2,25.

Siguiendo la misma sistemática de trabajo, en 2006 Ciccolini et al. llevaron a cabo un estudio en 615 pacientes con CCR que recibieron tratamiento adyuvante con 5-FU. De todos ellos, 80 presentaron toxicidad grave, siendo en 5 casos letal. Comparado con la población de referencia (pacientes que no presentaron toxicidad), el 71% de estos pacientes mostraron valores anormales de UH2/U incluyendo 4 de los 5 pacientes que murieron por alta toxicidad. El estudio concluyó que el riesgo de presentar toxicidad grave por 5-FU era significativamente mayor para UH2/U ratios menores de 0,5. Es importante anotar que ninguno de los pacientes estudiados presentaba la mutación IVERSUS14+1G>A (119).

Posteriormente, Kristensen et al en 2010 compararon la distribución de UH2/U ratio en 100 voluntarios sanos frente a 68 pacientes con mCCR (125). No se encontraron diferencias en el ratio UH2/U entre el grupo de voluntarios sanos y los pacientes con CCR que no presentaron toxicidad tras tratamiento con 5-FU (7,1 versus 7,3 respectivamente). Sin embargo el UH2/U ratio en los 24 pacientes que presentaron toxicidad por 5-FU fue significativamente menor (3,2 versus 7,1 p=0,009). En 21 de los 24 pacientes que presentaron efectos adversos, el valor de UH2/U ratio inferior al punto de corte de 4 estimado mediante curva ROC, como valor umbral para toxicidad por 5-FU. El valor medio de UH2/U fue menor en pacientes con toxicidad grado III-IV (2,3±0,5). Este grupo concluyó que la medición de UH2/U ratio como marcador de toxicidad por 5-FU tiene una sensibilidad de 0,87 y una especificidad de 0,93.

Como podemos observar los puntos de corte para predecir el riesgo de toxicidad son diferentes en los tres ensayos, al igual que la distribución de valores de concentraciones basal de pirimidinas endógenas. Además, en estos

trabajos algunos pacientes con un ratio UH2/U normal mostraron concentraciones elevadas de 5-FU, lo que indica que la determinación de pirimidinas endógenas no siempre refleja deficiencias en metabolismo de 5-FU.

Por otro lado, varios grupos de investigadores han intentado correlacionar mutaciones conocidas de DPD con valores de UH2/U endógenos (126, 127).

En 2007, Boisdrom-Celle et al. propusieron un algoritmo de dosificación inicial de 5-FU con el objetivo de reducir la toxicidad asociada al agente citostático, en base a criterios genéticos (presencia o no de mutaciones) combinados con marcadores fenotípicos (niveles basales de U y UH2/U ratio). Las dosis recomendadas en este algoritmo son las siguientes:

- Pacientes sin mutación y con valor basal de U <15 ng/mL: dosis estándar de 5-FU.
- No mutados, pero con valor basal de U>15 ng/mL y en pacientes con presencia de mutación conocida (heterocigozia): se recomienda calcular el ratio UH2/U.
    - Si UH2/U ratio >6 : dosis estándar de 5-FU.
    - Si UH2/U entre 3-6: reducción 50% dosis inicial de 5-FU.
    - Si UH2/U entre 1,5-3: reducción 70% dosis inicial de 5-FU.
    - Si UH2/U <1.5 : no recomiendan administración de 5-FU.

Cuatro años más tarde, Sistonen et al. publicaron un trabajo en el que observaban una reducción significativa en el valor de UH2/U ratio en pacientes con CCR portadores de la mutación c.1236G>A, estableciéndose

además una relación significativa entre el valor de UH2/U y la aparición de efectos adversos graves (126).

A pesar de que la determinación de pirimidinas endógenas como factor predictivo de toxicidad por 5-FU es un método relativamente sencillo y barato, su uso en la práctica clínica rutinaria es limitado, fundamentalmente debido a la amplia variabilidad en las concentraciones basales de uracilo endógeno, derivadas entre otros factores de la dieta y el ritmo circadiano, que hacen que los resultados obtenidos de la literatura no sean fácilmente extrapolables.

1.3.4.4. Mecanismos de resistencia

Se han propuesto varios mecanismos de resistencia a fluoropirimidinas basados fundamentalmente en la depleción de enzimas clave responsables de la activación de 5-FU o bien en un incremento en los niveles o alteración de la afinidad de la enzima diana (128-130). No obstante los resultados obtenidos no son robustos y no han sido validados, por lo que no se utilizan en la práctica oncológica habitual.

Teóricamente, la resistencia puede desarrollarse en cualquiera de las diferentes fases de actuación del fármaco, desde la entrada en la célula hasta la interacción con el centro catalítico de la enzima "*diana*", la TS.

Por un lado, polimorfismos en la región promotora del gen que codifica para TS (gen TYMS) comentados previamente (sección 1.3.4.3), se han asociado tanto a toxicidad como a eficacia clínica (131). En este sentido cabe destacar que la sobreexpresión de TS se ha asociado a resistencia al 5-FU y a otros inhibidores de TS (132).

En 2001 Villafranca estudió los polimorifismos en la región promotora del gen TYMS, TSER, en 65 pacientes con cáncer de recto que se trataron con QM-RDT (133). Más del 60% de los pacientes con por lo menos un alelo TSER*2 respondieron al tratamiento, mientras que solamente en el 22% de los pacientes homocigotos para TSER*3 se redujo el tumor (p=0.002). Los autores concluyen que se requieren estudios con mayor número de pacientes para definir el papel del polimorfismo de TSER durante el tratamiento con fluoropirimidinas.

Por otro lado la inhibición de la TS requiere de la unión de 5,10 MTHF y 5-FdUMP a la enzima (ver figura 3). Se han identificado variantes genéticas en la enzima implicada en la conversión de 5,10-MTHF a 5 MTHF, correlacionado las variantes homozigotas MTHFR 677TT y MTHFR 1298CC tanto con toxicidad como con resistencia al tratamiento. Los datos publicados no son sin embargo consistentes (134, 135).

1.3.4.5. Cronofarmacoterapia: Influencia del ritmo circadiano en farmacocinética de 5-FU

La cronofarmacoterapia nace de la premisa de que los parámetros biológicos sufren fluctuaciones en función del tiempo en un organismo vivo.

Actualmente, se acepta que los sistemas vitales se encuentran influenciados por ritmos biológicos de diferente periodicidad. Así pues, se denominan ritmos circadianos a aquellos biorritmos cuya periodicidad es de 24 horas.

El ritmo circadiano presenta carácter endógeno y una base genética. Están regulados por el control de, al menos, un reloj biológico, situado en el núcleo supraquiasmático, a nivel del hipotálamo, influenciado por variaciones o ciclos

ambientales, como son los ciclos de luz-oscuridad (día-noche). Esta estructura rítmica tiene por objeto conseguir una mejor adaptación de los órganos o tejidos a las variaciones del entorno o ambiente en que se encuentran.

En este contexto, bajo la premisa de buscar la máxima eficacia del tratamiento quimioterápico, se han publicado varios trabajos sobre cronofarmacoterapia en el área de oncología (136-139).

Los mecanismos implicados en la toxicidad-tiempo dependiente tras la administración de las fluororpirimidinas no está claramente establecido (140, 141). Diversos estudios han demostrado que la DPD está influenciada por ritmos circadianos con un pico de actividad máximo a las 4h y mínimo a las 13h (142, 143).

Como consecuencia de esta ritmicidad circadiana en la actividad de DPD, se han descrito variaciones en las concentraciones basales de pirimidinas endógenas, señalándose este hecho como el responsable de la variabilidad interindividual en los trabajos que utilizan el ratio UH2/U como variable predictora de toxicidad (144).

Por otro lado, se ha observado la existencia de ritmicidad circadiana en tres de las enzimas que intervienen en el anabolismo de fluororpirimidinas, la TK, la OPRT y la UP (145). Se ha comprobado asimismo la existencia de una relación inversa entre la actividad de estos enzimas con la actividad de la DPD.

Estas variaciones tiempo-dependiente en el metabolismo de las fluororpirimidinas podrían explicar parcialmente la toxicidad observada con estos agentes quimioterápicos.

Levi et al. compararon la administración circadiana del 5-FU frente a la perfusión continua en pacientes con CCR avanzado no tratados previamente en términos de eficacia y seguridad (141, 146). Los pacientes que recibieron la perfusión circadiana, tras la administración del tercer ciclo, experimentaron una menor incidencia, a pesar de haber recibido una mayor intensidad de dosis, de toxicidad. La efectividad de ambas pautas fue similar (50% versus. 60%), aunque la mediana de la supervivencia fue superior en los pacientes que recibieron la perfusión circadiana (40 versus 19,6 meses). Del mismo modo, se observó que la utilización de perfusiones circadianas de fluorouracilo permitía la administración de dosis más elevadas de quimioterapia que con la perfusión continua (141, 146).

En 1992, se realizó un ensayo clínico fase II en 93 pacientes con mCRC donde se administró conjuntamente 5-FU, LV y oxaliplatino como perfusión circadiana durante cinco días cada tres semanas. El oxaliplatino se administró como perfusión circadiana de 12 h de duración con un pico de 20h mientras que el LV y el FU se administraron concomitantemente como perfusión circadiana de 12 h de duración con el pico a las cuatro horas. La respuesta objetiva obtenida fue del 58%. Este mismo esquema se administró en 37 pacientes con carcinoma colorrectal resistentes a las fluororpirimidinas, con una tasa de respuesta objetiva del 43% (147).

Estas diferencias fueron posteriormente confirmadas en sucesivos ensayos clínicos. Así pues, comparando este esquema con la administración continua en 186 pacientes, se observa una menor incidencia de efectos tóxicos tales como estomatitis, neutropenia o neuropatía periférica en los pacientes que recibieron la quimioterapia en esquemas circadianos, a pesar de recibir una

dosis mayor. El intervalo de respuestas objetivas fue también superior en estos pacientes (49,5% versus. 30%; p = 0,007).

1.4. Individualización posológica de 5-FU

Una de las principales limitaciones de la terapia con 5-FU es la considerable variabilidad en las concentraciones plasmáticas que presenta tras su dosificación por métodos tradicionales. Diversos estudios han señalado esta variabilidad inter e intraintraindividual como el principal factor responsable tanto de la toxicidad como del fracaso del tratamiento (148-150).

Se han identificado numerosas fuentes de variabilidad en la farmacocinética de 5-FU, incluyéndose diferencias farmacogenéticas en absorción, distribución, metabolismo y excreción (4, 111) .Otros factores como el estado general del paciente, la edad, el sexo, el peso y el ritmo circadiano han sido ser también considerados como causa de variabilidad (7, 148).

Del mismo modo, se han observado diferencias en la exposición que presenta el fármaco en función del protocolo de tratamiento utilizado así como la posibilidad de presentar cinética no lineal en ciertas situaciones lo que dificulta la estimación fiable de las concentraciones plasmáticas.

Diferentes estudios han reflejado que únicamente entre un 20-30% de los pacientes que reciben terapia basada en 5-FU obtienen una exposición adecuada del citostático, siendo en 40-60% de los casos infradosificados (151). Teniendo en cuenta la repercusión clínica que esto supone, la optimización posológica de 5-FU mediante monitorización farmacocinética ha demostrado ser una herramienta eficaz en la práctica clínica ya que minimiza

la variabilidad observada en las concentraciones plasmáticas del citostático y aumenta la eficacia del tratamiento (4, 7, 152).

Varios estudios han establecido una relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos terapéutico y tóxico del agente citostático (153-161). Sus características se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Estudios científicos que subrayan la variabilidad de 5-FU y la relación entre su exposición (ABC) y su efecto biológico en pacientes con cáncer colorrectal

Autor	País	Año	Efecto biológico
Hillcoat et al.	Canadá	1978	Eficacia (TR y EE)
Au el al.	Estados Unidos	1982	Toxicidad (mielosupresión)
van Groeningen et al.	Nueva Zelanda	1988	Toxicidad
Yoshida et al.	Japón	1990	Toxicidad
Trump et al.	Estados Unidos	1991	Toxicidad (estomatitis y mielosupresión)
Gamelin el al.	Francia	1998	Toxicidad (diarrea, síndrome mano-pie) y Eficacia (TR y SG)
Ychou et al.	Francia	1999 2003	Toxicidad (mielosupresión, diarrea y síndrome mano-pie)
Gamelin el al.	Francia	2008	Eficacia (TR, SLE, SG)
DiPaolo et al.	Italia	2008	Eficacia (SLP)

EE: Enfermedad Estable;SG: Sup ervivencia Global; SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad; SLP: Supervivencia Libre de Progresión; TR: Tasa Respuesta;

En general, una exposición a 5-FU expresada como ABC superior a 25mcg*h/mL se asocia con una mayor probabilidad de efectos adversos en pacientes con CCR (154, 155, 157, 160-162), mientras que en pacientes con tumores de CyC el ABC umbral para la toxicidad se ha establecido en 30 mcg*h/mL (20, 163, 164).

Los resultados obtenidos en los diferentes ensayos clínicos hacen pensar que el ABC objetivo pueda ser diferente en función de la indicación terapéutica (tipo de tumor) y/o de los fármacos a los que vaya asociado así como de la modalidad de administración utilizada (bolus vs perfusión continua).

No existen datos de ABC diana en tumores de origen pancreático ni en tumores gastroesofágicos, donde el 5-FU se ha posicionado como agente de primera línea, tal y como se ha comentado previamente.

Por otro lado, cabe destacar que la dosificación de 5-FU guiada por métodos farmacocinéticos ha demostrado no sólo beneficios en reducción de la toxicidad sino también un aumento en la eficacia del tratamiento respecto al método tradicional de dosificación basado en superficie corporal.

El equipo liderado por Gamelin fue el primero en demostrar el impacto de la monitorización farmacocinéica de 5-FU en la eficacia del tratamiento quimioterápico en el año 2008. Este grupo llevó a cabo un estudio fase III que incluyó 196 pacientes con mCCR y comparó la dosificación tradicional (basada en SC) con la estrategia de dosificación basada en monitorización farmacocinética de 5-FU (ABC diana 20-25 mcg*h/mL). 5-FU se utilizó según esquema De Gramont (1.500mg/m^2 5-FU + 200mg/m^2 LV administrado durante 8h en régimen semanal). La individualización posológica de 5-FU consiguió aumentar la TR (38,9% versus 18,8%) y la SG (22 versus 16 meses). Del mismo modo se consiguió una reducción importante en la tasa de efectos adversos grado III-IV asociados al tratamiento (154).

Ese mismo año, Di Paolo et al. mostraron la fuerte asociación entre ABC de 5-FU y SLE en el contexto de adyuvancia para pacientes con CCR estadio II y III (156). En este estudio los pacientes se trataron con 5-FU/LV administrado en

bolus durante 5 días consecutivos. Un ABC superior a 8,4 mcg*h/mL se asoció con un incremento en la SLE a los 10 años del 50%. El valor de ABC obtenido coincide con el propuesto en el estudio de Gamelin si tenemos en cuenta la intensidad de dosis recibida (dosis mensual recibida por los pacientes).

En esta misma línea Capitain et al. demostraron en 2012 una mejora tanto en la TR (46,6 versus 70,3%), SLP (16 versus 10 meses) como SG (28 versus 22 meses) en pacientes con mCCR que recibieron 5-FU en esquema FOLFOX4 en un estudio fase II en el grupo de pacientes que fueron monitorizados frente a los que no. En este estudió el ABC de 5-FU objetivo fue 20-25 mcg*h/L. La toxicidad grado III/IV fue 1,7% para diarrea, 0,8% para mucositis y un 18% la incidencia de neutropenia grave en brazo de 5-FU individualizado. En el grupo control (dosificación de 5-FU por SC) la tasa de efectos adversos fue respectivamente 12, 15 y 25%.

Ese mismo año, Kaldane et al. publicaron un estudio en pacientes con CCR estadios III y IV que recibieron 5-FU como parte del esquema FOLFOX6 (165). Este grupo utilizó como ABC objetivo de 20-30 mcg*h/mL en base a los datos de seguridad publicados en pacientes con CCyC.

Dos años más tarde, otro estudio publicado por Kline et al, demostró un aumento en la SLP de 4 meses en el grupo de pacientes que recibieron 5-FU individualizado por monitorización farmacocinética de concentraciones plasmáticas respecto a la dosificación tradicional (166). El estudio incluía 49 pacientes con mCCR. Los regímenes de 5-FU utilizados fueron mFOLFOX6 y FOLFIRI. Se buscaba un ABC de 5-FU de 20-25 mcg*h/mL, siendo esta una de las limitaciones comentada por los autores en base al modesto beneficio obtenido en la SLP. No se publicaron datos de SG.

Paralelamente, Patel et. al llevaron a cabo un estudio de monitorización farmacocinética de 5-FU en pacientes con CCR en pacientes que recibían tratamiento con FOLFOX en régimen ambulatorio (167). Frente a la dosificación tradicional, la monitorización de 5-FU resultaba en un mayor porcentaje de pacientes en rango terapéutico. Por otro lado demostraron menores tasas de mucositis y diarrea grado III-IV.

En estos tres últimos estudios se utilizó en dispositivo comercial Ondose® para la medición de concentraciones plasmáticas de 5-FU mientras que en el estudio de Gamelin et al. utilizaron HPLC para su determinación.

En 2015 se ha publicado un metaanálisis que incluyó 654 pacientes con diagnóstico de CCR y CCyC procedentes de 5 ensayos clínicos (168). Los autores concluyen que la monitorización de 5-FU aumenta la TR (OR: 2,04 IC95% 1,42-2,95 p=0.0002) respecto a la dosificación basada en SC. No consiguió demostrarse un beneficio en reducción de la tasa de adversos probablemente por la heterogeneidad de los ensayos incluidos en el metaanálisis.

Teniendo en cuenta los beneficios que aporta la monitorización farmacocinética de 5-FU tanto en términos de eficacia como de seguridad, esta herramienta debería ser utilizada rutinariamente en todos los pacientes que reciben este agente citostático.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

El objetivo principal es caracterizar la disposición de 5-FU en pacientes con cáncer gastrointestinal avanzado, incluyéndose pacientes con cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer gastroesofágico, dependientes del Servicio de Oncología Médica de la Clínica Universidad de Navarra, y relacionar los parámetros farmacocinéticos del citostático con su toxicidad y eficacia.

Se pretende incorporar los resultados de este trabajo en la optimización posológica de 5-FU en la rutina asistencial mediante su monitorización terapéutica.

Este objetivo principal engloba varios objetivos secundarios, como:

- Estimación de la relación entre los parámetros farmacocinéticos de 5-FU obtenidos en la población de estudio y distintas covariables de interés como datos antropométricos, analíticos y clínicos.

- Análisis de la relación entre parámetros farmacocinéticos de 5-FU y su farmacodinamia en términos de eficacia y seguridad.

- Búsqueda de un rango terapéutico para 5-FU en terapia combinada en pacientes con tumor de páncreas y gastroesofágico.

- Evaluar concentraciones endógenas de uracilo, UH2 y la relación UH2/U como marcadores predictivos de toxicidad por 5-FU debido a deficiencias en DPD. Estimación del punto de corte óptimo.

3. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

3. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

3.1. Pacientes: criterios de inclusión

Este trabajo es parte de un estudio prospectivo y abierto. Los criterios de inclusión son: pacientes con edad superior a 18 años, diagnosticados de cáncer a nivel del área gastrointestinal y sometidos a terapia combinada con un protocolo basado en 5-FU a altas dosis (2,4-3,2 g/m^2), en perfusión intravenosa de 24-46h.

La existencia de disfunción orgánica (alteración renal o hepática) o estado general (ECOG) deteriorado en los pacientes no es considerado criterio de exclusión.

El trabajo presentado aquí se ha realizado con pacientes reclutados entre el 1 de Diciembre de 2010 y el 1 Septiembre de 2012.

3.1.1. Variables analizadas

Las variables analizadas han sido las siguientes:

a) Variables de identificación

1. Número de historia clínica
2. Caso de tratamiento

b) Variables antropométricas y demográficas

1. Sexo (Varón/Mujer)
2. Edad (años)
3. Talla (cm)
4. Peso real (Kg)

5. Peso ideal (kg): calculado mediante fórmula de Devine (1947), donde H representa la altura del paciente en cm:

   Mujeres: P. Ideal= 45 + 2,3 (H- 152,4/2,54)

   Hombres: P. Ideal= 50 + 2,3 (H- 152,4/2,54)

6. Peso de dosificación (Kg): (Chrystyn, 1998; Bauer, 1980; Schwart, 1978); El peso de dosificación se ha calculado considerando un factor de 0,4 y aplicando la siguiente fórmula:

   Pd= (Preal-Pideal)*0,4 + Pideal

7. Superficie corporal (m^2): calculada mediante la fórmula de Du Bois y Du Bois (1916), donde P representa el peso del paciente y H la altura en cm:

   SC=P 0,425 * H 0,725 * 0,007184

8. Índice masa corporal (m^2): donde P representa el peso del paciente y SC superficie corporal:

   IMC= P/SC

9. Obesidad: los pacientes se clasificaron de acuerdo a la escala propuesta por el comité de expertos de la OMS que clasifica a los pacientes en función del IMC en:

   IMC<18,5 Bajo peso

   IMC 18,5-24,9 Normal

   IMC 25-29,9 Sobrepeso

   IMC 30- 34,9 Obesidad grado I

   IMC 35-39,9 Obesidad grado II

   IMC >40 Obesidad mórbida

C) Variables fisiopatológicas y clínicas

1. Diagnóstico
2. Estadio del tumor según agrupamiento de estadios de cáncer (TNM) del Comité Norteamericano Conjunto sobre el cáncer (AJCC. The American Joint Comittee on Cancer, 6th edition, 2002):

   - **Estadio 0.** (carcinoma in situ): se encuentran células anormales en la mucosa (capa más interna) de la pared gastrointestinal.

   - **Estadio I**. El cáncer ha crecido y atravesado la mucosa invadiendo la capa muscular. No se ha diseminado a los tejidos cercanos o ganglios linfáticos (T1 o T2, N0, M0).

   - **Estadio II.** Puede subdividirse en:

     - **Estadio IIA.** El cáncer se diseminó a través de la capa muscular de la pared hasta la serosa, capa más externa. (T3, N0, M0).
     - **Estadio IIB**. El cáncer ha crecido a través de las capas musculares hasta llegar al revestimiento del abdomen, denominado peritoneo visceral. No se ha diseminado a ganglios linfáticos cercanos ni a ninguna otra parte (T4a, N0, M0).
     - **Estadio IIC**. El tumor se ha diseminado a través de la pared gastrointestinal y ha invadido estructuras cercanas. No se ha diseminado a ganglios linfáticos cercanos ni a ninguna otra parte (T4b, N0, M0).

   - **Estadio III**. Se subdivide a su vez en:

     - **Estadio IIIA.** El cáncer ha crecido a través del revestimiento interno o en las capas musculares del tracto gastrointestinal y se ha diseminado hacia uno a tres ganglios linfáticos, o hacia un

ganglio del tumor en tejidos que rodean, pero no se ha diseminado hacia otras partes del cuerpo (T1 o T2; N1 o N1c, M0 o T1, N2a, M0).

- **Estadio IIIB.** El cáncer ha crecido a través de la pared intestinal o en los órganos circundantes y en uno a tres ganglios linfáticos, o hacia un ganglio del tumor en tejidos colindantes que no parecen ser ganglios linfáticos, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T3 o T4a, N1 o N1c, M0; T2 o T3, N2a, M0; o T1 o T2, N2b, M0).
- **Estadio IIIC.** Independientemente de la profundidad con que se extendió el cáncer, se ha diseminado a cuatro o más ganglios linfáticos, pero no a otras partes distantes del cuerpo (T4a, N2a, M0; T3 o T4a, N2b, M0; o T4b, N1 o N2, M0).

- **Estadio IV**. El cáncer se diseminó a través de la sangre y los ganglios linfáticos hasta otras partes del cuerpo, como el pulmón, el hígado, la pared del abdomen o el ovario.
- **Recurrente.** Cáncer recurrente es el cáncer que ha reaparecido después del tratamiento. La enfermedad puede hallarse en el tracto gastrointestinal o en otra parte del cuerpo. Si se produce una recurrencia, es posible que sea necesario volver a determinar el estadio del cáncer (denominado redeterminación del estadio) mediante el uso del sistema mencionado anteriormente.

3. Localización de metástasis
4. Performance Status según los criterios de clasificación del Eastern Cooperative Oncology Group (Tabla 4).

Tabla 4. Escala Performance Status según clasificación Eastern Cooperative Oncology Group

Definición	
ECOG 0	Actividad completa. Asintomático
ECOG 1	Incapacidad para la realización de actividades que requieren un gran esfuerzo
ECOG 2	Sintomático. Capaz de autocuidado. Encamado menos del 50% del día
ECOG 3	Sintomático. Necesita ayuda para autocuidado. Encamado más del 50% del día
ECOG 4	Incapacidad grave. Encamado la mayor parte del día

5. Valor de creatinina sérica (mg/dL) previo a la administración del tratamiento.
6. Valor de pruebas de función hepática séricas previo a administración del tratamiento:
   - Bilirrubina (total e indirecta) expresada en mg/dL.
   - Alanina aminotransferasa (ALT-GPT) expresada en UI/L.
   - Aspartato aminotransferasa (AST-GOT) expresada en UI/L.
   - Gama-glutariltranspeptidasa (GGT) expresadas en UI/L.
   - Fosfatasa alcalina (FA) expresada en UI/L.
   - Lactato Deshidrogenasa (LDH) expresada en UI/L.
7. Valor de hemoglobina (Hb) expresada en g/L previo a la administración del ciclo de quimioterapia.
8. Recuento de plaquetas (/pL) previo a la administración del ciclo de quimioterapia.
9. Recuento de leucocitos (/pL) previo a la administración del ciclo de quimioterapia.

10. Recuento de neutrofilos (/pL) previo a la administración del ciclo de quimioterapia.
11. Valor de Albúmina expresado en g/dL.
12. Valor de concentración de Uracilo (U) y DihidroUracilo (UH2) expresadas en mcg/mL previo a la administración del primer ciclo de quimioterapia.

d) Variables de tratamiento

1. Tratamiento previo recibido:
   - Intervención quirúrgica y fecha de la misma.
   - Radioterapia previa (si/no): fecha de la misma y dosis recibida.
   - Quimioterapia previa (si/no): número de líneas recibidas
   - Tratamiento previo con fluoropirimidinas (si/no).
2. Protocolo de quimioterapia administrado.
3. Dosis de 5-FU recibida (mg).
4. Duración de la infusión de 5-FU (horas).
5. Dosis de otros fármacos antineoplásicos incluidos en el esquema terapéutico.
6. Valoración de la secuencia de administración.
7. Fecha de cada ciclo de tratamiento.

e) Variables de toxicidad

Para la evaluación de la toxicidad se han seguido los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos v.3.0 2003.

Los criterios comunes de toxicidad (CTC) son un sistema ordenado según la severidad y la afectación de los diferentes órganos o sistemas. En esta clasificación el grado V es el fallecimiento por toxicidad.

Los efectos adversos recogidos incluyen:

1. Efectos adversos gastrointestinales

Mucositis

Grado I: mínimos síntomas que no impiden la alimentación

Grado II: sintomático, no interfiere con la alimentación

Grado III: los síntomas impiden alimentarse o hidratarse

Grado IV: los síntomas comprometen la vida

Vómitos

Grado I: un episodio en 24h

Grado II: 2-5 episodios en 24h

Grado III: 6 o más episodios en 24h

Grado IV: vómitos incoercibles que comprometen la vida

Estreñimiento

Grado I: ocasional

Grado II: persistente, uso de laxantes

Grado III: interfiere con actividades de la vida diaria, extracción manual

Grado IV: obstrucción, megacolon tóxico

Diarrea

Grado I: < 4 deposiciones al día

Grado II: 4-6 deposiciones al día

Grado III: >7 deposiciones al día, requiere fluidoterapia e ingreso

Grado IV: compromete la vida por fallo hemodinámico

2. Toxicidad hematológica

Anemia: valor de Hb g/dl

Grado I: hasta 10

Grado II: de 8 a 10

Grado III: de 6,5 a 8

Grado IV: menor de 6,5

Plaquetopenia: recuento de plaquetas (/uL)

Grado I: 75.000-100.000

Grado II: 50.000-74.000

Grado III: 25.000-49.000

Grado IV: menor de 25.000

Leucopenia: recuento de leucocitos

Grado I: 3.000-3.900

Grado II: 2.000-2.900

Grado III: 1.000-1.900

Grado IV: menor que 1.000

Neutropenia: recuento de neutrófilos

Grado I: 1.500-1.900

Grado II: 1.000-1.400

Grado III: 500-900

Grado IV: menor que 500

3. Reacciones alérgicas: Se definieron como:

Grado I: eritema transitorio

Grado II: urticaria, disnea, fiebre

Grado III: broncoespasmo sintomático, angioedema; Requiere tratamiento endovenoso.

Grado IV: anafilaxia

4. Otros:

Fatiga

Grado I: leve

Grado II: moderada. Dificulta actividades de viada diaria.

Grado III: severa. Interfiere con actividades de la vida diaria.

Grado IV: incapacitante

Toxicidad hepática

Grado I: ausencia de toxicidad

Grado II: ictericia

Grado III: temblor

Grado IV: encefalopatía

Alteración de pruebas de función hepática:

GOT, GPT y FA

Grado I: x2,5 valor normal

Grado II: >2,5-5 valor normal

Grado III: >5-20 valor normal

Grado IV:>20 valor normal

Bilirrubina

Grado I: x1,5 valor normal

Grado II: >1,5-3 valor normal

Grado III: >3-10 valor normal

Grado IV:>10 valor normal

Dolor: Se estratifico en tres grupos

Grado I: leve: no interfiere con actividades de la vida y no requiere tratamiento.

Grado II: moderado: interfiere con actividades de la vida y requiere tratamiento.

Grado III: intenso: interfiere gravemente con las actividades de la vida.

Neuropatía sensitiva

Grado I: asintomática. Pérdida de reflejos profundos tendinosos.

Grado II: parestesias que interfieren en la función.

Grado III: interfiere con actividades de la vida diaria.

Se recogieron además otras variables de toxicidad utilizando escalas propias debido a la dificultad de obtención de datos retrospectivamente:

Toxicidad cardiaca: si/no

Se entendió como toxicidad cardiaca cualquier efecto cardiovascular que apareció tras la instauración del tratamiento oncológico que tuviese repercusión clínica.

Toxicidad Cutánea: Eritrodisestesia palmoplantar

Grado I-II: leve-moderada

Grado III-IV: grave. Requiere tratamiento médico.

Alopecia (si/no)

Neutropenia febril: Se recogió como:

0: no presente

1: presente

2: shock séptico

Utilización de factores estimulantes de colonias:

0: no

1: uso profiláctico

2: uso tras episodio de neutropenia grado III-IV

f) Variables de evaluación de respuesta

Tasa de respuesta: Se realizaron dos evaluaciones, una inicial tras 3-4 ciclos y una segunda, una vez finalizado el tratamiento. Se siguió el siguiente criterio a la hora de valorar la respuesta:

Respuesta Completa: Desaparición de todos los signos (clínicos, analíticos y radiológicos) de enfermedad durante al menos 4 semanas (durante las cuales no puede aparecer ninguna lesión nueva).

Respuesta Parcial: reducción>50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles (en comparación con las mediciones pre-tratamiento) durante al menos 4

semanas, durante las cuales no pueden aparecer nuevas lesiones. Si los marcadores tumorales estaban previamente elevados, éstos deberían bajar al menos un 90% con respecto a los valores pre-tratamiento.

Enfermedad Estable: <50% reducción y/o <25% aumento en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles (en comparación con las mediciones pre-tratamiento) durante al menos 8 semanas, durante las cuales no pueden aparecer nuevas lesiones.

Progresión: >25% aumento en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de cualquier lesión medible (en comparación con el tamaño de la lesión en el momento de máxima respuesta), o la aparición de nuevos puntos de enfermedad, o aumento de la enfermedad no medible pero evaluable (en caso de marcadores tumorales, se requiere una elevación superior al 25%).

El deterioro del estado general, la disminución de >10% del peso inicial o el empeoramiento o aparición de síntomas no son considerados en sí como progresión tumoral, pero su aparición debe dar lugar a la realización de nuevos estudios de extensión de la enfermedad.

Para la evaluación global de tipo de respuesta (TR) se tendrá en cuenta tanto las lesiones medibles como la enfermedad no medible pero sí evaluable, de acuerdo a los siguientes criterios:

- Si en un paciente determinado existe enfermedad medible en diferentes localizaciones a la vez, el tipo de respuesta en cada localización debe ser registrado separadamente.

El número de lesiones seleccionadas como indicadoras de respuesta en cada localización no debe ser superior a tres y el número global en todos los sitios no debe ser mayor de cinco.

- Si se objetiva progresión de la enfermedad en cualquier localización, entonces la respuesta global será *" progresión de la enfermedad".*

- De la misma forma, si ocurre progresión de la enfermedad en cualquier lesión no medible pero evaluable, la respuesta global será *" progresión de la enfermedad".*

Debe prevalecer en la respuesta global la peor de las respuestas conseguidas de entre los órganos afectos con enfermedad medible. La única excepción a este punto es que si en el total de respuestas por órgano el número de respuestas parciales más respuestas completas es mayor o igual al de "no cambios", la respuesta global será *"respuesta parcial*" y no *"enfermedad estable".*

- Respuestas mixtas con algún lugar de progresión de la enfermedad se consideran *"enfermedad en progresión",* aunque la respuesta por localización debe ser documentada.

Supervivencia libre de progresión (SLP)*:* Tiempo transcurrido desde el día que el paciente inicia el tratamiento hasta el día en que se objetiva progresión de la enfermedad.

Supervivencia global (SG)*:* Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la muerte del paciente.

En el caso de tratamiento adyuvante la supervivencia se evaluará como tasa de supervivencia a 2 y 5 años (% de pacientes que continúan vivos a los 2 y 5 años de haber iniciado el tratamiento).

En caso de obtenerse una remisión tumoral, y si de acuerdo a los criterios del clínico responsable del paciente se administra radioterapia externa o alguna otra terapia de consolidación de la respuesta antes de que la enfermedad progrese nuevamente, el paciente no será valorable para tiempo a progresión o supervivencia global, aunque sí para tasa de respuestas.

3.2. Protocolos de preparación y administración de 5-FU

El farmacéutico responsable del área de validación de prescripción, tras consultar el informe farmacocinético elaborado por la Unidad de Farmacocinética Clínica (UFC) y validar la orden médica, indica al personal técnico de la Unidad Centralizada de Terapia Intravenosas (UCTIV) la preparación del tratamiento de acuerdo con los protocolos normalizados de trabajo elaborados por los farmacéuticos responsables de dicha área.

La infusión del 5-FU se realiza en todos los casos por medio de una bomba de perfusión que asegure un flujo regular y constante independientemente de los movimientos del paciente (cambios de posición, flexión del brazo por el que se administra el fármaco que bloquee el paso del citostático, etc.). En la determinación de la velocidad de infusión se tiene en cuenta el volumen total de la disolución de fármaco administrada (volumen de suero + volumen de fármaco).

Todos los ciclos de quimioterapia se iniciarán entre las 6 y las 8 am con objeto de minimizar las fluctuaciones circadianas de la DPD y, en consecuencia, de las concentraciones plasmáticas de 5-FU.

3.3. Protocolos de extracción y análisis de las muestras biológicas

La extracción de las muestras de sangre del paciente se realiza de una vena del brazo contralateral al de la administración del fármaco.

Las muestras plasmáticas se extraen en base a la duración de la infusión de 5-FU. En perfusiones de 24h, las extracciones se realizan a las 8 y 16h tras el inicio de la misma. En perfusiones de 46h, las extracciones se realizan a las 15 y 30h tras el inicio de infusión. Inmediatamente después de su extracción, la muestra se traslada a la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia, donde es centrifugada. La centrifugación se realiza a 4ºC, durante 10 min, a 2500 r.p.m. Una vez centrifugada, la muestra se almacena a -30 ºC hasta su posterior análisis.

A todos los pacientes se les realiza el fenotipado de la DPD antes del inicio del primer ciclo monitorizado.

Las concentraciones plasmáticas de 5FU se miden por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de acuerdo a la técnica desarrollada por la Clínica Universidad de Navarra (169).

3.4. Protocolos de quimioterapia administrados

Los pacientes recibieron los siguientes esquemas de tratamientos, en función del diagnóstico y el criterio clínico del médico responsable:

1. **mFOLFOX6**

   Oxaliplatino, 85mg/m^2, en infusión intravenosa de 2h.

   Folinato cálcico, 400mg/m^2, en infusión intravenosa de 2h, administrado en Y con Oxaliplatino.

   5-FU, 400mg/m^2, administrados por vía intravenosa en infusión corta de 30min seguido de una infusión prolongada de 2400mg/m^2 de 5-FU en 46h.

2. **FOLFIRI**

   Irinotecan, 150mg/m^2, en infusión intravenosa de 1,5h.

   Folinato cálcico, 400mg/m^2, en infusión intravenosa de 1,5 h, administrado en Y con Irinotecan.

   5-FU, 400mg/m^2, administrados por vía intravenosa en infusión corta de 30min seguido de una infusión prolongada de 2.400mg/m^2 de 5-FU en 46h.

3. **mFOLFOXIRI**

   Oxaliplatino, 85mg/m^2, en infusión intravenosa de 2h.

   Irinotecan, 150mg/m^2, en infusión intravenosa de 1,5h.

   Folinato cálcico, 400mg/m^2, en infusión intravenosa de 1,5h, administrado en Y con Irinotecan.

5-FU, 3.200mg/m^2, administrados por vía intravenosa en infusión de 46h.

4. **FLOT**

Docetaxel, 60mg/m^2,en infusión intravenosa de 1h.

Oxaliplatino 85mg/m^2, en infusión intravenosa de 2h.

Folinato cálcico, 400mg/m^2, en infusión intravenosa de 2h, administrado en Y con Oxaliplatino.

5-FU, 2.400mg/m^2, administrados por vía intravenosa en infusión de 24h.

5. **D-FOLFOX**

Docetaxel, 60mg/m^2,en infusión intravenosa de 1h.

Oxaliplatino 85mg/m^2, en infusión intravenosa de 2h.

Folinato cálcico, 400mg/m^2, en infusión intravenosa de 2h, administrado en Y con Oxaliplatino.

5-FU, 400mg/m^2, administrados por vía intravenosa en infusión corta de 30min seguido de una infusión prolongada de 2.400mg/m^2 de 5-FU en 46h.

En base al estudio genético de biomarcadores de respuesta, podían asociarse al esquema de tratamiento anticuerpos monoclonales como Cetuximab (500mg/m^2), Bevacizumab(10mg*Kg) o Panitumumab (6mg*Kg).

3.5. Estimación de parámetros farmacocinéticos individuales de 5-FU

El ajuste de los datos de concentración plasmática-tiempo se realizó por metodología bayesiana, utilizando un modelo poblacional monocompartimental lineal desarrollado por la UFC del Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra en el año 2002 e implantado en el paquete de programas USC*PACKv11.2 de la Universidad del Sur de California (University of Southern California, USC).

Dicho modelo fue desarrollado y validado en pacientes con cáncer colorrectal y biliopancreatico. Los datos de concentración plasmática de 5-FU se ajustaron tanto a un modelo farmacocinético lineal como no lineal, no encontrándose diferencias significativas en los criterios de selección de los modelos.

Dado que el estudio actual se centra en infusiones prolongadas de 5-FU, se ha utilizado el modelo monocompartimental lineal para el cálculo individual de los parámetros farmacocinéticos.

Con el fin de seleccionar la dosis de los ciclos posteriores, además de estimar los parámetros en el primer ciclo de tratamiento, se decidió monitorizar al menos los segundos ciclos con objeto de evaluar la variabilidad intercíclica y confirmar la estimación realizada. Si los parámetros estimados en el primero y segundo ciclo presentaban diferencias significativas entre sí no explicables o no concordantes con la clínica del paciente, se monitorizaron sistemáticamente las concentraciones plasmáticas en el tercer ciclo o posteriores.

3.6. Relación PK/PD de 5-FU

3.6.1. Relación entre parámetros farmacocinéticos de 5-FU y toxicidad

La relación entre los parámetros farmacocinéticos de 5-FU y la aparición de efectos adversos asociados a la administración del tratamiento fue evaluada mediante el estudio de los siguientes parámetros: toxicidad hematológica, toxicidad gastrointestinal, toxicidad cutánea (síndrome mano-pie), astenia y cardiotoxicidad.

Con objeto de poder aplicar técnicas estadísticas predictivas como la regresión logística, se decidió analizar los efectos adversos como variables cualitativas binarias: presencia/ausencia del efecto toxico. Se consideró como "presencia" de un determinado efecto la existencia de toxicidad clínicamente significativa, clasificada como de grado III o IV. Las toxicidades de grado I o II son leves y no condicionan la recepción de nuevos ciclos de quimioterapia ni suponen un riesgo vital para los pacientes.

3.6.2. Relación entre parámetros farmacocinéticos de 5-FU y eficacia

En colaboración con el servicio de Oncología, los datos de respuesta obtenidos tras cada tratamiento eran anotados en la historia clínica del paciente, y fueron recogidos retrospectivamente utilizando la base de datos diseñada por el Servicio de Farmacia. Una vez completados los datos, el oncólogo responsable del paciente revisó los datos registrados. La fecha de progresión y de muerte se encontró asimismo registrada en la historia clínica informatizada.

3.7. Técnicas estadísticas utilizadas

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el software STATA IC versión 11.1 para Windows.

Las variables analizadas fueron primeramente exploradas. Las variables cualitativas se describieron atendiendo a la frecuencia de cada uno de sus valores utilizando la *moda* como estadístico. Cuando se consideró necesario, se representó su distribución mediante gráficos de sectores o diagrama de barras.

Las variables cuantitativas discretas se representaron con diagrama de barras y, para cada variable, se calcularon la mediana, los percentiles, la media y la desviación típica. Para las variables cuantitativas continuas ajustadas a normalidad se calcularon la media aritmética, la desviación típica, el coeficiente de variación (CV) y el rango; para variables no ajustadas a normalidad se calcularon la mediana, la amplitud, el intercuartil (RIC) y el CV. En este último caso, a pesar de no cumplir el supuesto de normalidad, y se calculó también la media con el objetivo de poder establecer comparaciones con la bibliografía existente. Estas variables se representaron en histograma y diagrama de cajas.

La normalidad de las variables estudiadas se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, con corrección de Lilliefors. Se consideró que la variable seguía distribución normal si la probabilidad asociada al test era superior a 0,05. En el caso de que la muestra siguiera una distribución normal se utilizó una inferencia estadística paramétrica y en caso contrario una no paramétrica.

En los test de hipótesis se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas si la probabilidad de ocurrir la hipótesis nula era menor a 0.05 ($p<0.05$), muy significativas, si $p<0.01$, y altamente significativas, si $p<0.001$. Valores de p comprendidos entre 0.05 y 0.1, fueron considerados como tendencia a la significación.

Como test de contraste de hipótesis paramétrico para comparar dos medias se utilizó la *t* de Student para muestras pareadas si las muestras estaban apareadas. En el caso de muestras independientes, *t* de Student si había homogeneidad de varianzas (test de Levene no significativo), o test de Welch, en el caso de falta de homogenidad.

Como test de hipótesis no paramétrico para muestras pareadas se utilizó el test T de Wilcoxon (también llamado prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para muestras con distribución de datos simétrica, y en caso de asimetría el test de signos. Para muestras independientes se utilizó U de Mann-Whitney.

Como test de comparación de tres o más medias, se empleó ANOVA en el caso de homogeneidad de varianzas (test de Levene no significativo) y, en caso contrario, el test no paramétrico H de Kruskal-Wallis. Con el objetivo de precisar más la conclusión, se utilizó posteriormente un test de comparaciones múltiples (prueba de Scheffé o de Tukey si se cumple normalidad, homogeneidad de varianzas y tamaño de grupos similar).

Se utilizó el test de contingencia Chi-cuadrado para el análisis de frecuencias (test de homogeneidad para muestras independientes y test de independencia de asociación para muestras apareadas). En el caso de tablas de contingencia 2X2, se utilizó el estadístico exacto de Fisher (cuando la

frecuencia esperada de alguna de las casillas fuese <20%). La magnitud del efecto se valoró con las medidas de frecuencia (proporción, odds), de asociación (riesgo relativo, odds ratio) e impacto (diferencia de riesgos, NNT).

El análisis de la relación entre una variable respuesta binaria con una predictora categórica politómica (más de dos categorías) consiste en la comparación de varias proporciones. Se utilizó la prueba Chi cuadrado y la prueba de tendencia de asociación lineal cuando se consideró oportuno.

Para explorar la correlación entre dos variables se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r) en caso de normalidad bivariada o el coeficiente de correlación rho de Sperman.

Para analizar la presencia de una correlación entre una variable dependiente y una covariable y ajustarla se utilizó el ANCOVA. Como criterio de validez de analizaron los gráficas de residuos, la normalidad de residuales y la homogeneidad de varianzas.

En el análisis de regresión lineal se analizaron primero los gráficos de dispersión de las variables predictoras respecto a la variable dependiente y se calculó el coeficiente de regresión con el intervalo de confianza del 95% (IC95) para determinar si la pendiente de la línea de regresión era o no significativa. Posteriormente, se verificó el cumplimiento de la aplicación de la regresión valorando la normalidad de residuales no tipificados así como mediante inspección visual del histograma de residuales no tipificados del valor pronosticado frente a los residuos tipificados.

Para relacionar variables dependientes categóricas binarias con variables independientes cuantitativas y/o binarias se realizó regresión logística.

En el análisis multivariante de la regresión múltiple se introdujeron las variables cuya probabilidad univariante fuese menor de 0,25 o tuviesen importancia biológica conocida en estudios publicados. Para valorar la contribución de cada variable en el modelo se examinó su significación y el efecto que su eliminación provocaba en el resto de coeficientes de la ecuación.

Para evaluar la validez diagnóstica de una prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte se obtuvo una **curva ROC** (*Receiver Operating Characterístic*). Una curva ROC se construye calculando la Sensibilidad y la Especificidad para todos los posibles puntos de corte y representando la Sensibilidad en el eje de ordenadas Y y el complementario de la Especificidad (1−E) en el de abscisas X.

Para el análisis de supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meier. Los tiempos se calcularon utilizando como referencia la fecha del primer ciclo de 5-FU. Para el cálculo de la supervivencia global se consideró como evento la muerte del paciente, independientemente de la causa. Para el cálculo de la supervivencia libre de progresión se consideró evento la muerte por cualquier causa y la reaparición del tumor.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Pacientes incluidos: Descriptiva

El número total de pacientes incluidos en el presente estudio ha sido de 205. Aunque el número total de pacientes monitorizados en la UFC es muy superior, sólo se han incluido en el trabajo aquellos que fueron monitorizados entre Enero de 2010 y Septiembre 2012 con objeto de disponer de datos de seguimiento suficientes para realizar el análisis PK/PD, sobre todo en términos de eficacia clínica.

4.1.1. Variables antropométricas y demográficas

Un 28,3% de los pacientes seleccionados fueron mujeres (n=58), mientras que el 71,7% (n=147) fueron varones. Las variables antropométricas se detallan a continuación (Tabla 5).

Tabla 5. Variables antropométricas de la población de estudio

Parámetro	n	Media	DE	CV(%)	Intervalo
Edad (años)	205	60,63	11,04	18,21	27-87
Peso (Kg)	205	73,20	14,42	19,70	38,2-127
SC (m^2)	205	1,82	0,20	10,71	1,3-2,4
IMC (Kg/m2)	205	25,78	4,27	16,57	15,5-40,54

DE: desviación típica; n: nº de pacientes, CV: coeficiente de variación

Un 63%, 129 pacientes, tenían una edad comprendida entre 50-70 años, siendo el 8,3% (n=17), mayores de 75 años. No se encontraron diferencias en la distribución de edad en función del sexo.

Un 16,6% de los pacientes incluidos eran obesos (IMC ≥30 Kg/m^2), estando homogéneamente distribuidos en función del sexo (Chi2 p=0,53). Su distribución según la clasificación de la OMS se refleja en la tabla 6.

Tabla 6. Distribución de pesos en función del sexo

Sexo	Bajo peso	Normo-peso	Sobre-peso	Obesidad grado I	Obesidad grado II	Obesidad mórbida
Hombres	1	59	58	24	4	1
%	20	67	77,3	77,4	80	100
Mujeres	4	29	17	7	1	0
%	80	33	22,7	22,6	20	0

4.1.2. Variables fisiopatológicas y clínicas

En las tablas 7, 8 y 9 se describen las principales variables fisiopatológicas y clínicas de los pacientes incluidos en el trabajo.

Tabla 7. Analítica basal antes de tratamiento con 5-FU

Parámetro	N	Media	DE	CV(%)	Mediana	AIC	Intervalo
Hg (g/dL)	205	12,14	1,71	14,1%			8-16,5
Leucocitos x10e^9 /L	204	8,02	2,87	35,9%			3-21,78
Neutrófilos x10e^9/L	202	5,47	2,56	46.7%			1,8-19,97
Plaquetasx10e9/L	205				267	209-356	82-945
Creatinina sérica mg/dL	201	0,87	0,23	26,9%			0,5-2
Bilirrubina Total mg/dL	189				0,58	0,41-0,85	0,13-11,05
Bilirrubina Directa mg/dL	184				0,19	0,12-0,35	0,04-31,17
GOT UI/L	196				15,5		7-321
GPT UI/L	195				17		8-505
FA UI/L	191				63	44-104	24-697
LDH UI/L	156				232	192-302	30-4171
GGTP UI/L	189				36	17-130	6-884

N: número pacientes; DE: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; AIC: amplitud intercuartil

El 13,17% de los pacientes incluidos tenía un nivel de hemoglobina inferior a 10 g/dL, en el momento de iniciar el tratamiento de quimioterapia.

El 3%, 6 pacientes de los 205 incluidos en el trabajo, tenían un aclaramiento de creatinina (CLcre) <50mL/min, estando uno de los pacientes en diálisis.

El 10,2%, 21 pacientes, presentaban un valor de bilirrubina basal superior a 2 mg/dL, con una relación GOT/GPT media de 1,8, indicando afectación hepática moderada.

Tabla 8. Parámetros de tratamiento de población de estudio

ECOG	n	%
0-1	189	92,2
2	16	7,8
LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO		
Colorrectal	106	51,7%
Gastroesofágico	45	22,0%
Páncreas	47	22,9%
Vía biliar	7	3,4%
ESTADIO ENFERMEDAD		
II	13	6,3%
III	48	23,4%
IV	144	70,2%
INTENCION DE TRATAMIENTO		
Neoadyuvancia	16	7,8%
Adyuvancia	35	17,1%
Control de la enfermedad	154	75,1%
LOCALIZACIÓN DE METÁSTASIS		
Hígado	44	29,7%
Pulmón	12	8,1%
Peritoneo	12	8,1%
Múltiple	78	52,7%
LINEA DE TRATAMIENTO		
1º	147	71,7%
2º	23	11,2%
3º	19	9,3%
>3º	16	7,8%

4.1.2.1. Variables fisiopatológicas en función de la localización del tumor primario

- ***Cáncer colorrectal (CCR)***

Se incluyeron 70 hombres con CCR y 36 mujeres. La edad media fue de 60,15 años (rango 27-87 años).

La distribución en base al estadio del tumor fue: 5,7% (n=6) estadio II, 14,2% (n=15) estadio III y 80,2% (n=85) enfermedad metastásica (estadio IV).

Diez de los pacientes con enfermedad localmente avanzada (66,7%) tenían afectación de más de 6 ganglios linfáticos (estadio IIIC).

Treinta y nueve de los 85 pacientes con enfermedad en estadio IV (45,9%), presentaban localización metastásica múltiple, mientras que en 32 pacientes (37,6%) las metástasis estaban localizadas exclusivamente a nivel hepático. Seis pacientes presentaban diseminación de la enfermedad a nivel peritoneal (5,7%).

Un 80,2% (n=85) de los pacientes recibió tratamiento para enfermedad avanzada, con el objetivo de evitar la progresión de la enfermedad, recibiendo el tratamiento de quimioterapia el 17%, en una tercera línea o posterior.

Un 85% de los pacientes que habían recibido tratamiento previo a la inclusión en el trabajo lo hicieron con un esquema que incluía fluoropirimidinas (capecitabina o 5-FU).

- ***Cáncer de páncreas***

Se incluyeron un total de 47 pacientes con cáncer de páncreas en el trabajo. De ellos, 16 eran mujeres y 31 hombres, con un ratio 1:2. La media de edad en este grupo fue de 59,06 ± 9,38 años (36-75 años).

Atendiendo a la extensión de la enfermedad, 18 pacientes presentaban enfermedad localizada (38,3%) y 29 pacientes enfermedad metastásica (61,7%). A su vez, los pacientes con enfermedad localizada, pueden subdividirse en dos nuevos grupos en función de la probabilidad de resección del tumor, exhibiendo ambas un abordaje terapéutico diferente. La enfermedad se consideró potencialmente resecable en 13 pacientes, mientras que en 5 esta, esta se definió como irresecable de inicio.

Los trece pacientes con enfermedad potencialmente resecable recibieron 5-FU con intención neoadyuvante. En el resto de pacientes, la intención del tratamiento fue el control de la enfermedad.

Teniendo en cuenta los pacientes con enfermedad avanzada, 23 de los 34 pacientes incluidos recibieron tratamiento en 1º línea (67,64%), 7 en 2º y 4 pacientes lo recibieron en 3º línea.

Cinco pacientes habían sido tratados, previamente a la inclusión en el trabajo, con QM-RTP o con RDT sola (2 pacientes). Se incluyeron además 6 pacientes que habían progresado a tratamiento adyuvante para enfermedad localmente avanzada, considerándose como primera línea de tratamiento.

- ***Cáncer de gastroesofágico***

De los 45 pacientes con cáncer gastroesofágico incluidos, un 88,9% de eran varones (n=40). La edad media fue de 61,7 ± 10,8 años.

La localización del tumor primario fue en estómago en 32 pacientes, a nivel de la unión gastroesofágica en 12 y en un paciente el tumor se localizaba en el tercio superior del esófago.

Veinticuatro pacientes presentaban enfermedad metastásica (53,33%), 16 enfermedad localmente avanzada (estadio III) y 5 pacientes presentaban la enfermedad en estadio II.

La intención de tratamiento fue control de la enfermedad en el 62,2% de los casos (15 pacientes recibieron el tratamiento en 1º línea, 1 en 2º, 6 en 3º y el resto en líneas posteriores). Un 35,56% de los pacientes recibió tratamiento basado en 5-FU en adyuvancia (n=14), mientras que en un 6,7% (n=3), la intención del tratamiento fue neoadyuvante.

De los 14 pacientes que recibieron 5-FU en adyuvancia, 8 (57,14%) habían recibido quimioterapia neoadyuvante, mientras que uno de los casos recibió tratamiento neoadyuvante con RDT sola.

Tabla 9. Distribución de parámetros de tratamiento en función de localización de tumor primario

	COLORRECTAL		PANCREAS		VIA BILIAR		GASTROESOFÁGICO	
SEXO								
Hombres	70	66%	31	66,0%	6	85,7%	40	88,9%
Mujeres	36	34%	16	34,0%	1	14,3%	5	11.1%
ESTADIO ENFERMEDAD								
II	6	5,66%	2	4,25%	0		5	11,1%
III	15	14,15%	16	34,0%	1	14,3%	16	35,56%
IV	85	80,19%	29	61,7%	6	85,7%	24	53,33%
INTENCION DE TRATAMIENTO								
Neoadyuvancia	0		13	27,66%	0		3	6,7%
Adyuvancia	21	19,81%	0		0		14	31,1%
Control de la enfermedad	85	80,19%	34	72,34%	7	100%	28	62,2%
LOCALIZACIÓN DE METÁSTASIS								
Hígado	32	32,6%	7	24,1%	1	16,7%	4	16,7%
Pulmón	8	9,4%	3	10,3%	0		1	4,2%
Peritoneo	6	7,1%	2	6,9%	0		4	16,7%
Múltiple	39	45,9%	17	58,6%	5	83,3%	15	62,5%
LINEA DE TRATAMIENTO								
1º	74	69,8%	36	76,63%	3	42,9%	34	75,6%
2º	14	13,2%	7	14,9%	1	14,3%	1	2,2%
3º	7	6,6%	4	8,5%	2	28,6%	6	13,3%
>3º	11	10,4%	0		1	14,3%	4	8,9%

En el Figura 7 se recogen, a modo general, los tratamientos recibidos por los pacientes previamente a su inclusión en el estudio.

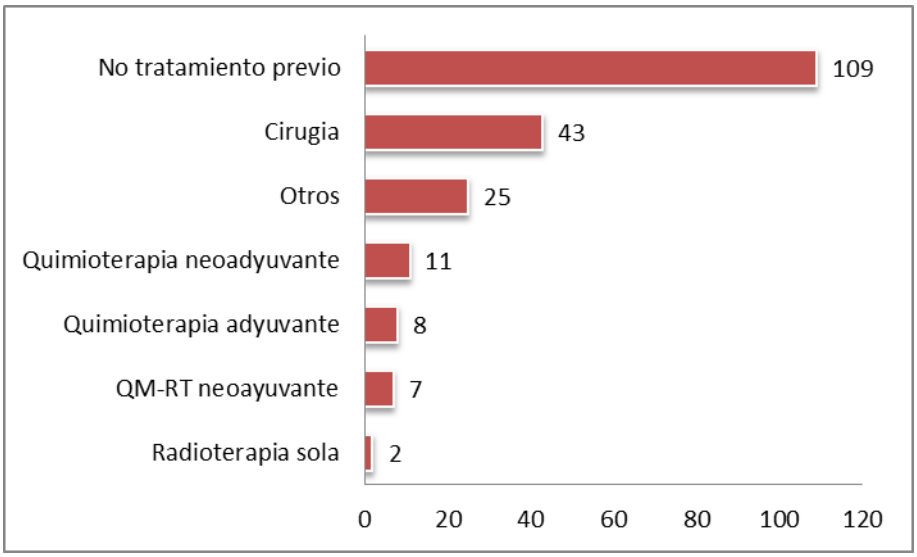

Figura 7. Distribución de tratamientos previo a la inclusión en el trabajo.

4.1.3. Protocolos de quimioterapia y dosis de fármaco administrada

Los pacientes incluidos en el trabajo recibieron hasta 10 esquemas de tratamiento diferentes en función del diagnóstico, tratamiento previo, intención de tratamiento y criterio del oncólogo responsable. Todos ellos tenían como agente quimioterápico principal 5-FU (Tabla 10).

Los 10 esquemas de tratamiento administrado pueden simplificarse en 5: FOLFOX6, FOLFIRI, mFOLFOXIRI, FLOT y D-FOLFOX. Dentro de estos esquemas se permite la adición de antinticuerpos monoclonales como cetuximab, bevacizumab, trastuzumab y panitumumab en función de biomarcadores de respuesta a tratamiento.

El protocolo más utilizado fue FOLFOX6, que fue recibido por un 44,4% de los pacientes (n=91), de los cuales 24 lo recibieron asociado a un anticuerpo monoclonal (26,4%). El segundo esquema más prescrito fue mFOLFOXIRI, que se utilizó en un 34,6% de los pacientes (n=71).

Tabla 10. Esquema de tratamiento recibido

	ESQUEMA				
	SIN MONOCLONAL	BEVACIZUMAB	CETUXIMAB	PANITUMUMAB	TRASTUZUMAB
FOLFOX	67	12	11	1	0
D-FOLFOX	2	0	0	0	0
FLOT	5	0	0	0	0
FOLFOXIRI	71	0	0	0	0
FOLFIRI	11	11	13	0	1
Total pacientes	**156**	**23**	**24**	**1**	**1**
%	**76,10%**	**11,22%**	**11,71%**	**0,49%**	**0,49%**

En la Figura 8 se recogen los esquemas de tratamiento más empleados en función de la localización del tumor primario.

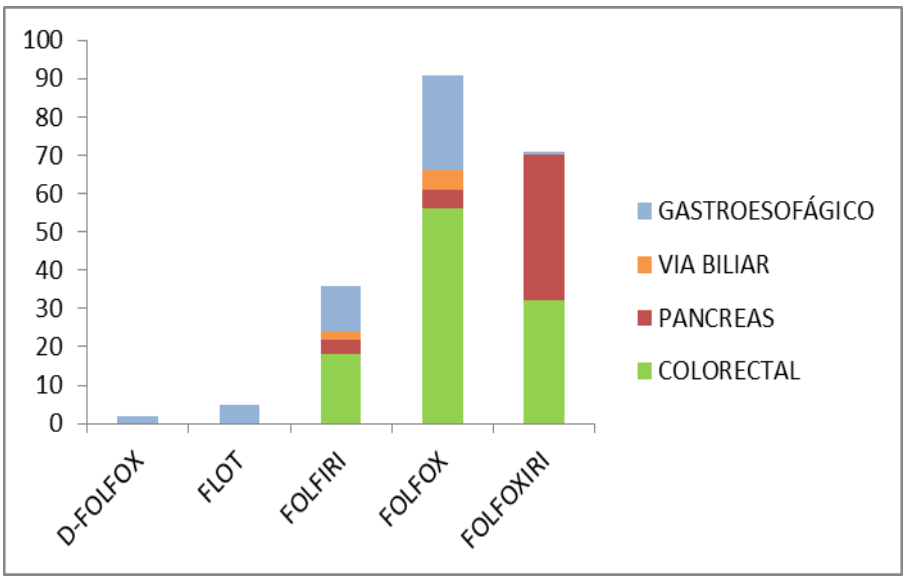

Figura 8. Distribución de esquemas de tratamiento en función de localización de tumor primario.

La dosificación del primer ciclo monitorizado se hizo en base a datos de SC. La mediana de dosis de 5-FU recibida fue diferente en pacientes que recibieron el fármaco dentro de un esquema que incluía dos modalidades de administración de 5-FU (infusión corta seguida de perfusión continua) y los que recibieron 5-FU únicamente en perfusión continua (PC).

En el primer grupo, la mediana de dosis fue 730mg (500-900) para la infusión corta (ICt) y de 4.420mg (3.100-5.700) para la PC. En el segundo grupo, la mediana de dosis recibida fue de 5.800mg (5.000-7.500). Este segundo grupo, debe a su vez subdividirse en función de la duración de la PC. En aquellos pacientes en los que la duración teórica de la PC fue de 24h, la mediana de dosis recibida fue de 4.750mg (3.900-5.000mg) mientras que cuando tenía una duración teórica de 46 horas, la dosis fue de 5.800mg (4.500-7.500mg). Las dosis de 5-FU empleadas en función del esquema utilizado se detallan en la tabla 11.

Tabla 11. Dosis en mg de 5-FU en función del esquema empleado

Esquema	Dosis 5-FU	Media	Mediana	DE	AIC	CV (%)
D-FOLFOX	Infusión corta	780,0	780,00	56,60	740-820	7,26%
FOLFIRI		734,2	740,00	64,10	700-790	8,73%
mFOLFOX6		715,6	725,00	81,70	650-770	11,42%
D-FOLFOX	Perfusión continua	4680	4680	339,4	4440-4920	7,25%
FOLFIRI		4425,4	4435	454,2	4100-4700	10,26%
mFOLFOX6		4316,9	4350	488,0	4000-4600	11,30%
FLOT		4540	4750	506,7	4100-4950	11,16%
FOLFOXIRI		5863	5800	651,5	5400-6200	11,11%

DE: desviación estándar; CV: coeficiente de variación, AIC: amplitud intercuartil

En la tabla 12 se recogen las dosis del resto de citostáticos administrados concomitantemente con 5-FU.

Tabla 12. Dosis en mg del resto de citostáticos administrados con 5-FU

Fármaco	Media	Mediana	Minimo	Maximo	CV (%)
Bevacizumab	435,88	350	250	900	57,56
Cetuximab	924,78	910	770	1000	7,98
Docetaxel	94,44	90	80	120	16,62
Irinotecan	262,68	270	170	330	15,18
Oxaliplatino	150,34	150	120	190	10,97
Panitumumab	320	320	320	320	
Trastuzumab	485	485	485	485	

CV: coeficiente de variación

4.2. Extracción y análisis de muestras

Se han analizado un total de 1.122 muestras, de las que 205 (18,3%) fueron obtenidas antes del inicio del tratamiento quimioterápico, utilizándose para el análisis del fenotipado de la enzima DPD.

Cincuenta y una muestras se extrajeron coincidiendo con el fin de la infusión corta de 5-FU, correspondiente a un 19,17% de los 266 ciclos monitorizados que incluían ambas modalidades de administración.

La media del número de muestras por ciclo de quimioterapia fue de 2,54.

Las muestras biológicas previstas entre el inicio y el fin de la infusión de 5-FU, fueron extraídas correctamente en el 96,20% de los casos.

4.2.1. U, UH2 y ratio UH2/U: Fenotipado de DPD

Los valores basales de U y UH2 obtenidos previo al inicio del tratamiento con 5-FU se muestran en la tabla 13.

Todas las muestras fueron extraídas entre las 6:00h y las 7:30h de la mañana.

Tabla 13. Valores de pirimidinas endógenas basales

	Media	Mediana	DE	AIC	Min-Max	CV (%)
U ng/mL	12,27	11,88	4,67	8,55-15,12	3,96-35,76	38,1%
UH2 ng/mL	100,51	84,20	55,82	63,9-121	35,70- 463,14	55,53%
UH2/U ratio	8,37	7,39	4,02	5,5-9,8	2,84-28,16	44,48%

DE: desviación estándar; AIC: amplitud intercuartil; CV: coeficiente de variación

Los tres valores exhibieron una elevada variabilidad en sus concentraciones basales, no siguiendo ninguno de ellos una distribución normal. La distribución de los valores de U y UH2 se representa en los Figuras 9 y 10.

Se exploró la asociación entre los valores de pirimidinas endógenas y los parámetros antropométricos y demográficos de los pacientes, no encontrándose asociación entre el valor de la relación UH2/U y la edad

(Figura 11). Del mismo modo no se observaron diferencias significativas en el valor del ratio de piridinas endógenas en función del sexo (8,45 en mujeres versus 7,61 en varones; p=0,325).

Sin embargo, se encontró un valor basal de uracilo superior en mujeres que en varones, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (12,3 ng/mL versus 10,6 ng/mL; p=0,278).

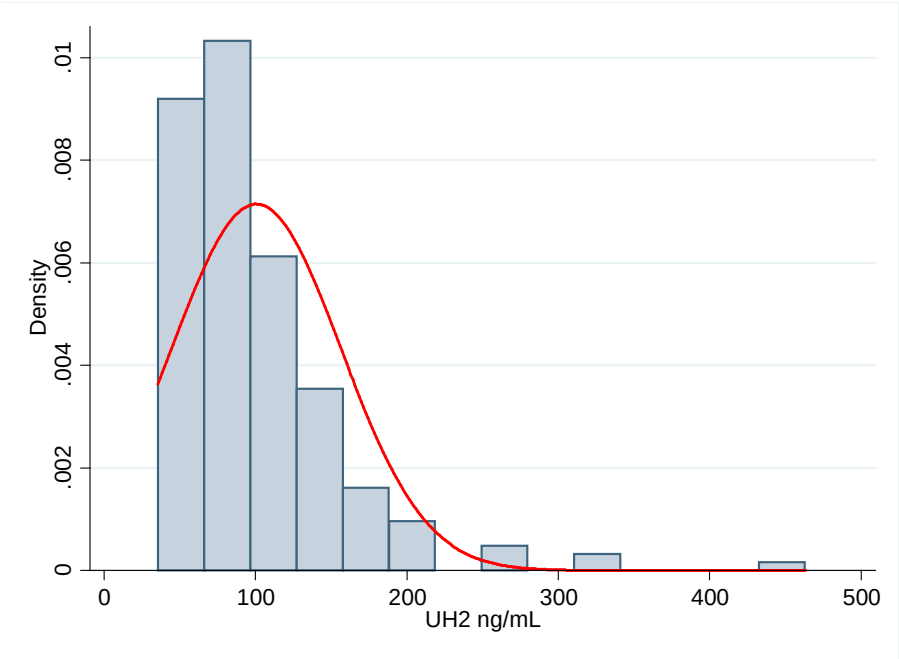

Figura 9. Distribución de valores basales de UH2 expresados en ng/mL.

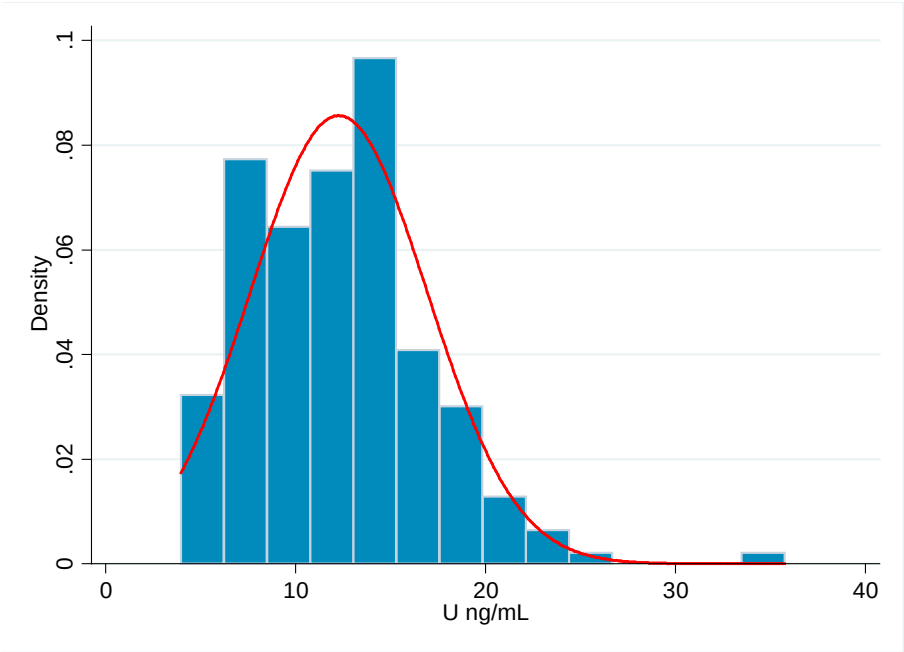

Figura 10. Distribución de valores basales de U expresados en ng/mL.

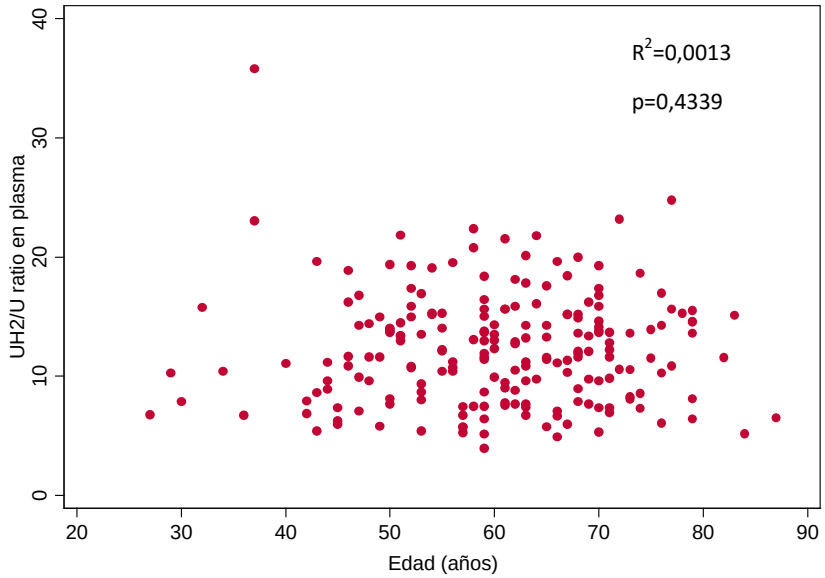

Figura 11. Diagrama de dispersión de UH2/U ratio en función de la edad.

4.3. Estimación de parámetros farmacocinéticos de 5-FU

Se monitorizaron un total de 442 ciclos, de los que finalmente se seleccionan como válidos para análisis 438. Un total de 205 pacientes fueron monitorizados en el primer ciclo de tratamiento, 191 en el segundo, 31 en el tercero, 11 en el cuarto, 3 pacientes en el 5º y 1 en el 6º.

Los parámetros farmacocinéticos individuales estimados se recogen en la tabla 14.

Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos de 5-FU en pacientes con tumor gastrointestinal

Parámetro	n	Media	Mediana	De	AIC	CV(%)	Intervalo
Cps mcg/mL	438	0,59	0,56	0,19	0,47-0,7	31,2%	0,23-133
Vd L/Kg	438	0,49	0,48	0,08	0,43-0,54	15,8%	0,27-0,75
Vd L	438	34,63	34,13	7,29	29,7-39,0	21,1%	17,82-55,99
Cmax mcg/mL	266	7,03	6,74	2,22	5,56-8,21	31,5%	2,38-15,87
Ke h^{-1}	438	5,70	5,77	0,91	5,03-6,32	16,1%	3,65-8,87
$t_{1/2}$ h	438	0,12	0,12	0,02	0,11-0,14	15,9%	0,08-0,19
$t_{1/2}$ min	438	7,32	7,34	1,23	6,46-8,19	16,8%	3,65-10,73
CL L/h	438	200,90	190,6	64,17	155,8-235,6	31,9%	69,1-410,7
ABC mcg*h/mL	438	29,25	28,5	8,23	23,5-34,5	28,1%	8,45-62,3

n: nº ciclos; DE :desviación estándar; AIC: amplitud intercuartil; CV: coeficiente variación; Cps: concentración plasmática en estado equilibrio; Vd: volumen distribución compartimento central; Cmax: concentración máxima, Ke: constante de eliminación, t1/2: semivida de eliminación; Cl: aclaramiento; ABC: área bajo la curva concentración-tiempo.

4.3.1. Parámetros farmacocinéticos de 5-FU en función del protocolo de quimioterapia administrado

Se estudió la influencia del régimen de quimioterapia administrado en el CL de 5-FU, no encontrándose diferencias significativas entre los distintos protocolos (p>0,05).

El impacto de los anticuerpos monoclonales en la farmacocinética de 5-FU también fue explorado, sin hallarse diferencias significativas en el CL del citostático tras su inclusión en el ciclo de tratamiento. La mediana de CL en pacientes que recibieron un esquema que llevaba asociado un anticuerpo monoclonal fue de 183L/h mientras que en los que no lo recibieron este fue de 232 L/h; p>0,05.

Asimismo, se estudió la influencia de la modalidad de administración de 5-FU en la farmacocinética del citostático, subdividiendo la población en dos grupos. En un grupo se incluyeron los pacientes que recibieron únicamente 5-FU en PC dentro de los regímenes mFOLFOXIRI y FLOT y en otro grupo de incluyeron los pacientes que recibieron la doble modalidad de administración de 5-FU, ICt+PC, (FOLFOX, FOFIRII y D-FOLFOX) no encontrándose diferencias significativas entre ninguno de ellos. Tabla 15.

Tabla 15. Parámetros farmacocinéticos en función del protocolo de administración

	SIN INFUSION CORTA (n=172)	CON INFUSIÓN CORTA (n=266)	p
	Mediana (AIC)		
Cps mcg/mL	0,65 (0,26)	0,52 (0,2)	ns
Vd L/Kg	0,48 (0,11)	0,47 (0,1)	ns
Vd L	34,71 (9,46)	33,95 (8,86)	ns
Ke h^{-1}	5,58 (0,69)	5,56 (1,21)	ns
$t_{1/2}$ h	0,12 (0,03)	0,12 (0,03)	ns
$t_{1/2}$ min	7,45 (0,79)	7,32 (1,73)	ns
CL L/h	192 (82,1)	189,5 (79,4)	ns
ABC cg*h/mL	29,3 (11,9)	28,1 (10,3)	ns

Cl: aclaramiento total; Cps: concentración plasmática en estado de equilibrio estacionario; Vd: volumen aparente de distribución del compartimento central; Ke: constante de eliminación, $T_{1/2}$ semivida de eliminación. AIC: amplitud intercuartil;

Dentro de los esquemas que no incluían la infusión corta de 5-FU debemos diferenciar entre los protocolos FLOT y mFOLFOXIRI. A pesar de que la diferencia no fue significativa, debido al limitado número de pacientes que recibieron FLOT, en este subgrupo, la mediana de Cps de 5-FU fue de 0,8 (0,64-1,8) mcg/mL frente a 0,65 (0,53-0,78) mcg/mL en los pacientes que recibieron los tres fármacos.

En el Figura 12 se representa la mediana de aclaramiento de 5-FU en función del protocolo de tratamiento administrado.

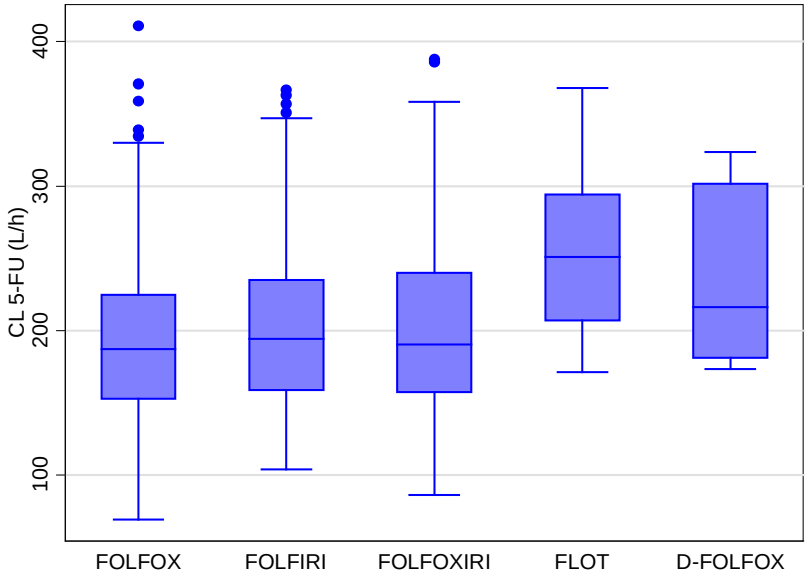

Figura 12. Aclaramiento de 5-FU en función del esquema empleado.

Por otro lado se encontró una asociación significativa negativa entre el CL de 5-FU y la concentración máxima alcanzada a fin de la infusión corta del citostático (Cmax) (Figura 13).

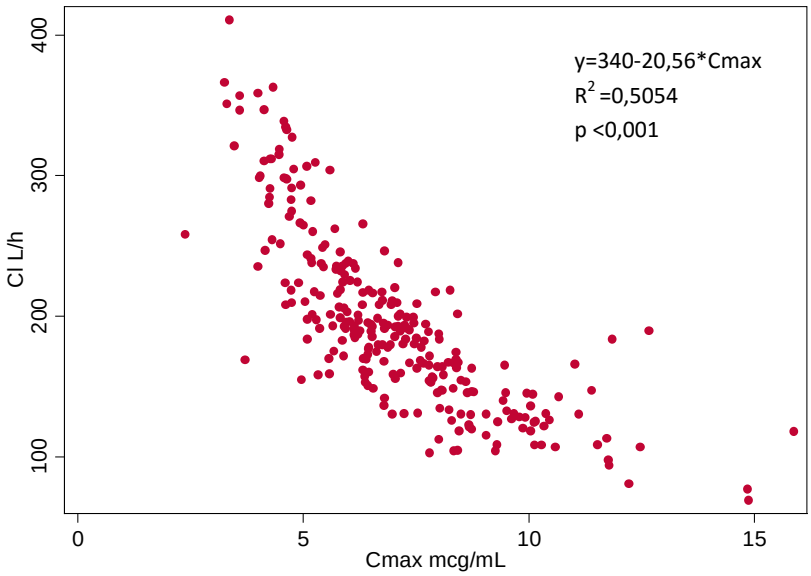

Figura 13. Diagrama de dispersión CL de 5-FU en función de la Cmax alcanzada.

Se observó por otro lado, que valores de Cmax de 5-FU superiores a 8 mcg/mL se asociaban con valores de CL del citostático significativamente inferiores (130,8 L/h versus 201,3L/h; p<0,05), así como con semividas de eliminación más prolongadas (Figura 14). La mediana de semivida de eliminación se incrementó en un 14,3% cuando la Cmax superó los 8 mcg/mL (7,41 versus 6,35 min).

Se estudió también si la velocidad de infusión de 5-FU normalizada por peso (mg/kg*h) y el CL del citostático estaban relacionados, mediante el test de de regresión lineal simple, que mostró independencia de ambas variables (R=0,025 p=0,68).

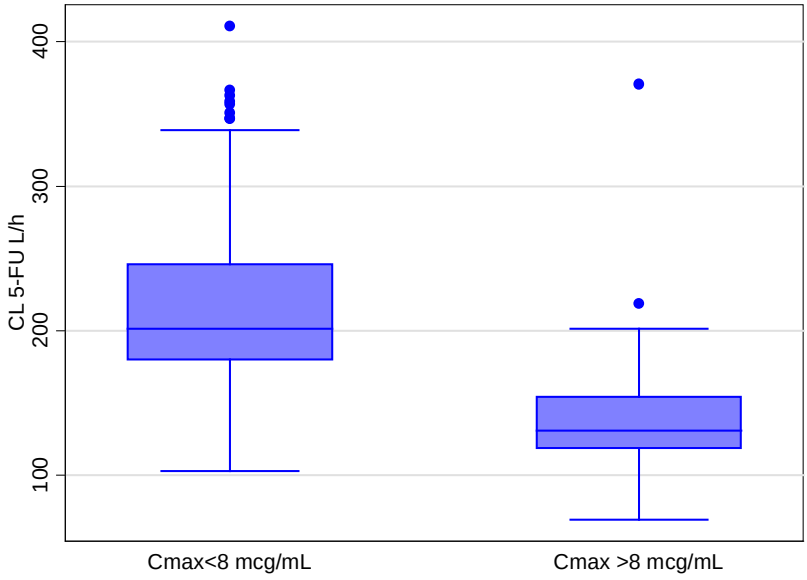

Figura 14. Aclaramiento de 5-FU en función de la Cmax alcanzada.

4.3.2. Variabilidad intraindividual en las concentraciones plasmáticas de 5-FU

Durante la PC de 5-FU se extrajeron dos muestras plasmáticas con objeto de determinar la Cps de 5-FU. Esta extracción se programó a las 15 y 30 h del inicio de infusión para ciclos con una duración teórica de 46h y a las 8 y 16h post-inicio de infusión para perfusiones de 24h.

Se estableció que los pacientes iniciaran la administración de la quimioterapia entre las 6 y 8h, para así poder ajustar la extracción de muestras a la organización laboral interna de la UFC. Además esta estrategia temporal permitía minimizar el efecto del ritmo circadiano sobre la farmacocinética de 5-FU.

En un 54,3% de ciclos de tratamiento la perfusión de 5-FU se inició entre las 8 y las 10h y en un 32,3% entre las 10 y las 12h (Tabla 16).

Tabla 16. Distribución de muestras según intervalo horario

Hora	Inicio perfusión 5-FU	Extracción 1º muestra	Extracción 2º muestra
0-2h	3	181	8
2-4h	2	39	4
4-6h	0	6	0
6-8h	0	5	7
8-10h	240	131	0
10-12h	143	3	1
12-14h	15	5	0
14-16h	15	3	135
16-18h	14	10	95
18-20h	3	11	18
20-22h	3	22	139
22-0h	4	26	0

Los números representan el número de ciclos en los que se inició el tratamiento y el número de muestras extraídas respectivamente, en función de la franja horaria.

En general la segunda concentración plasmática extraída es superior a la primera en todos los esquemas de tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (0,05 mcg/mL IC95% 0,03-0,07; $p<0,05$) Figura 15.

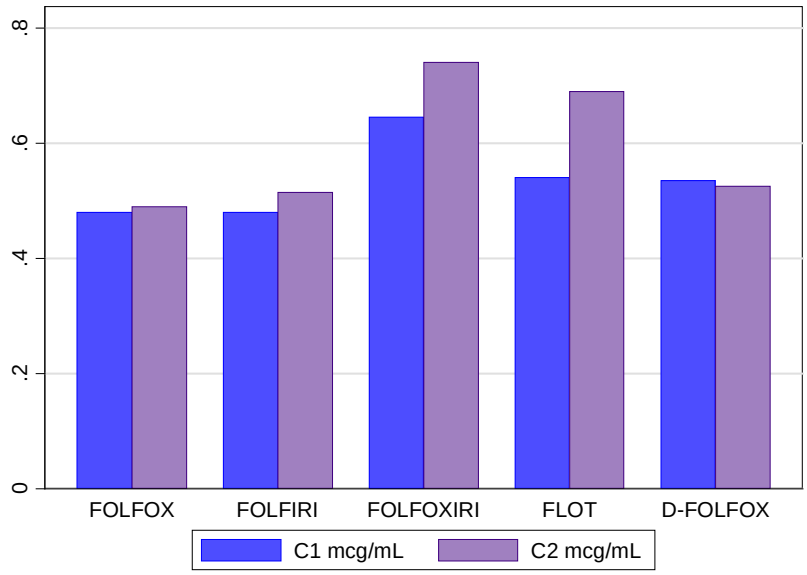

Figura 15. Oscilación en la concentración plasmática de 5-FU durante el tratamiento en función del régimen administrado.

Esta oscilación representa entre un 5,5 y un 12,7% de variación en las concentraciones plasmáticas del antineoplásico. La diferencia se mantiene significativa al estratificar por esquema de tratamiento en esquema FOLFOXIRI (0,05 mcg/mL IC95% 0,01-0,1) y FOLFOX (0,02 mcg/mL IC95% 0,01-0,05).

4.3.3. Evolución de los parámetros farmacocinéticos de 5-FU a lo largo de los ciclos de tratamiento

Debido al limitado número de pacientes monitorizados tras el 2º ciclo de tratamiento, se decidió estudiar únicamente la evolución intercíclica de los parámetros farmacocinéticos de 5-FU entre los dos primeros ciclos,

encontrándose únicamente diferencias significativas en el ABC y en la Cps (Tabla 17).

Estas diferencias observadas en los mencionados parámetros entre 1º y 2º ciclo de tratamiento, obedecen mayoritariamente a los ajustes posológicos realizados tras la monitorización farmacocinética de 5-FU con el objetivo de alcanzar exposiciones terapéuticas en todos los pacientes.

Tabla 17. Variación intercíclica entre parámetros de 5-FU

Parámetro	CICLO 1 (n=205)	CICLO 2 (n=189)	p
Cps mcg/mL	0,54 (0,43-0,54)	0,57 (0,5-0,68)	0,0215
Vd L	34,66 (29,74-39,78)	33,61 (29,55-38,56)	0,3215
Cmax mcg/mL	6,57 (5,2-8,38)	6,76 (5,88-8,08)	0,3134
Ke h^{-1}	5,62 (4,98-6,36)	5,50 (5,06-6,15)	0,7339
$t_{1/2}$ min	7,31 (6,46-8,25)	7,39 (6,55-8,18)	0,9864
CL L/h	193,1 (159,1-238)	189,5 (152,8-226,2)	0,3035
ABC mcg*h/mL	27,7 (22,3-35,2)	29,7 (24,8-34)	0,0310

n: nº ciclos; Cps: concentración estado equilibrio; Vd: volumen distribución; Cmax: concentración máxima, Ke: constante de eliminación, t1/2: semivida de eliminación; Cl: aclaramiento; ABC: área bajo la curva concentración-tiempo

La monitorización farmacocinética consigue una marcada reducción en la variabilidad de las concentraciones plasmásticas de 5-FU, pasando de un 44,48% en el primer ciclo a un 23,50% en el segundo.

4.4. Análisis PK/PD de 5-FU

4.4.1. Relación entre variables antropométricas y demográficas con los parámetros farmacocinéticos 5-FU

Se analizó la influencia de la edad, sexo, peso y superficie corporal en el CL de 5-FU en los pacientes incluidos mediante regresión lineal simple.

En primer lugar, se realizó un análisis visual con gráficas de dispersión y valoración del coeficiente de determinación de las variables, además de la comprobación de la normalidad de los residuales.

Mediante este análisis se vio que tanto la edad como el peso, superficie corporal y sexo influyen en el CL de 5-FU, siendo la SC la que explica un mayor porcentaje de la variabilidad de este parámetro (12,86%). Los resultados del análisis se presentan en la tabla 18.

Tabla 18. Análisis de regresión lineal simple de CL de 5-FU

	Coeficiente B	IC95%	R^2	p
Edad (años)	-0,92	-1,44;-0.39	0,0242	0,0006
Peso (Kg)	14,35	1,04-1,83	0,1030	p<0,001
SC (m^2)	116,26	87,84-144,69	0,1286	p<0,001
IMC (Kg/m^2)	3,15	1,77-4,53	0,0440	p<0,001

B: pendiente de la recta de regresión; IC95%: intervalo de confianza del 95%; R: Coeficiente de determinación; SC: superficie corporal; IMC: índice de masa corporal

Estratificando a los pacientes según su IMC, se observó que aquellos que tenían bajo peso (IMC<18,5) mostraban un CL de 5-FU significativamente inferior a los pacientes con un índice de masa corporal normal (139 L/h 193

L/h; p=0,026). Sin embargo, al normalizar el aclaramiento de 5-FU por el peso corporal del paciente, se observa el efecto contrario: los pacientes con bajo peso presentan un CL superior a los pacientes con normopeso (3,18L/Kg*h versus 2,68 L/Kg*h; p=0,075). Aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa, puede observarse una tendencia hacia la significación.

Los pacientes obesos (IMC>30), presentaron una mediana de CL de 5-FU de 218 L/h frente a 188 L/h en el grupo de no obesos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,001). Al igual que ocurría para pacientes con bajo peso, cuando normalizamos por peso corporal vemos que los valores de CL se invierten. El CL de 5-FU en obesos es de 2,39L/Kg*h versus 2,68L/Kg*h) en pacientes con normopeso (p=0,0052).

Las diferencias en el CL de 5-FU, expresado en L/h y L/Kg*h en función del grado de obesidad se presentan en la figura 16.

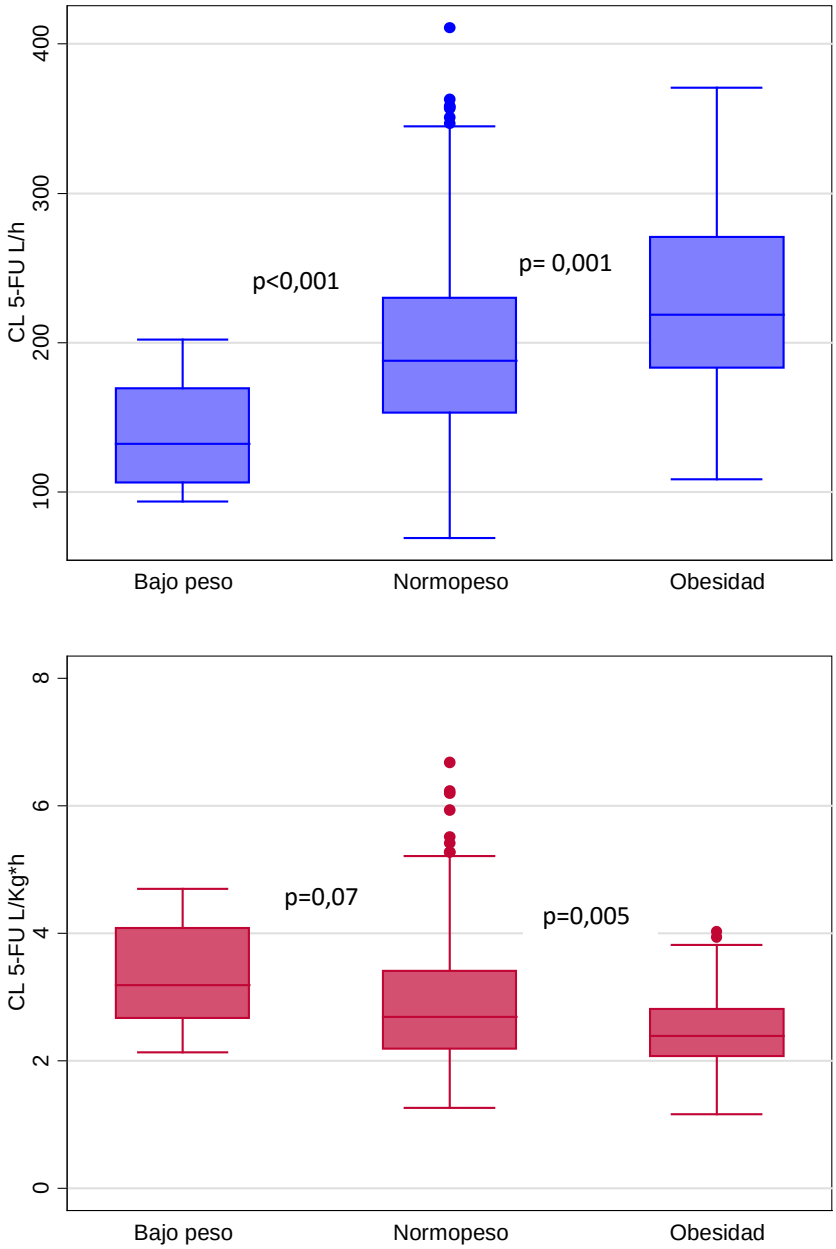

Figura 16. Distribución de CL expresado en L/h y L*Kg/h en base al IMC.

Analizando la influencia del género, las mujeres presentaron una mediana de CL de 5-FU significativamente inferior a los hombres (163 versus 197,3 L/h p<0,01). No obstante, cuando el CL de 5-FU se normaliza por Kg, la diferencia

de CL deja de ser significativa entre sexos (2,63L/Kg*h en mujeres versus 2,65L/kg*h en hombres).

La edad influye significativamente el CL de 5-FU. Se observó que pacientes mayores de 75 años presentaron una mediana de CL de 5-FU inferior a los pacientes con edad inferior (192 L/h versus 172L/h; $p<0,05$).

Se estudiaron todos los posibles factores de confusión en este subgrupo de pacientes con edad avanzada (peso, IMC y SC), encontrándose diferencias significativas únicamente en la SC (1,79 m^2 versus 1,82 m^2 $p=0,030$). No obstante, la diferencia de CL se mantiene significativa si se normaliza este parámetro por la SC del paciente (96,8 versus 106L/h*m^2).

Los pacientes mayores de 75 años representan el 8,3% (n=17) de la población estudiada. Un 29,4% de los pacientes en este subgrupo eran mujeres (n=5) mientras que un 70,6% eran hombres (n=12).

El peso de las mujeres con edad superior a 75 años fue de 52Kg, frente a 60Kg en el grupo de las mujeres con edad inferior, con una tendencia a la significación estadística ($p=0,053$). Los hombres no presentaron diferencias en el peso en función de la edad.

Por otro lado se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la SC y el CL del fármaco ($p<0,001$), siendo sin embargo la variabilidad explicada por este parámetro muy pequeña (Figura 17).

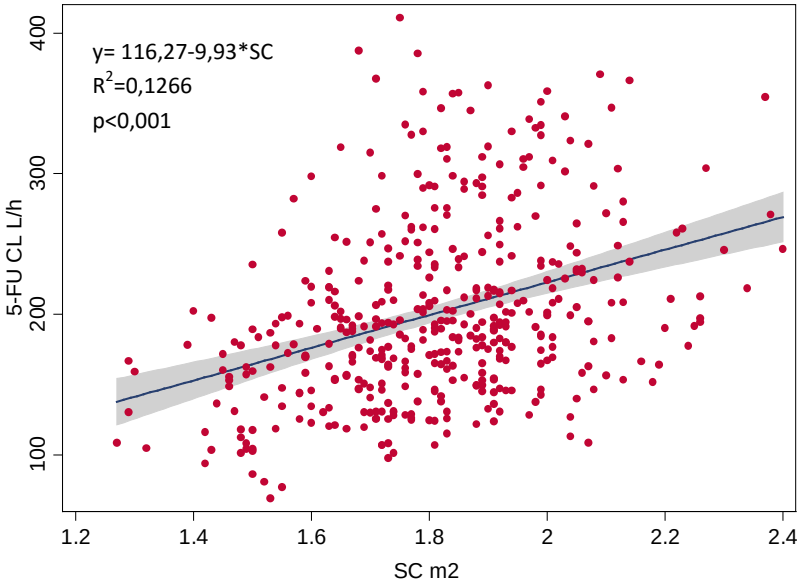

Figura 17. Relación entre SC y CL de 5-FU expresado en L/h.

4.4.2. Relación entre las variables clínico-patológicas y los parámetros farmacocinéticos de 5-FU

No se encontró una asociación significativa entre el ECOG y CL de 5-FU (p=0,11). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos de 5-FU, en relación a la localización del tumor primario, el estadio y la extensión de la enfermedad.

Se evaluó la influencia de la función hepática y renal en los niveles de aclaramiento de 5-FU (Tabla 19), encontrándose una correlación estadísticamente significativa entre el CLcre y el CL de 5-FU. Seis pacientes (3%) de los 205 incluidos en el trabajo tenían un CLcre < 50mL/min estando uno de los pacientes en diálisis. En este subgrupo la mediana de CL 5-FU fue de 168L/h versus 191 L/h en pacientes con buena función renal.

Tabla 19. Relación entre pruebas de función hepática y renal y CL de 5-FU.

	5-FU Cl L/h							
	Bil total mg/dL	Bil_dir mg/dL	GOT UI/L	GPT UI/L	FA UI/L	LDH UI/L	GGTP UI/L	Cl_cre mL/min
rho	-0,03	-0,05	-0,11	-0,02	-0,12	0,02	0,01	0,29
p	0,621	0,350	0,044	0,748	0,032	0,691	0,899	0,001

CL_cre: aclaramiento de creatinina; Bil total:Bilirrubina total; Bil_dir: Bilirrubina directa; GOT: Aspartato-Aminotranferasa; GPT Alanina-Aminotranferasa; GGTP:-glutamiltranspeptidasa; FA:Fosfatasa alcalina

Por otro lado se encontró correlación negativa significativa entre el CL de 5-FU y las concentraciones basales de GOT y FA.

Se estudió asimismo la influencia de la presencia de metástasis hepáticas en el aclaramiento de 5-FU, no encontrándose diferencias significativas en este parámetro en pacientes con enfermedad metastásica. El aclaramiento en el subgrupo de pacientes sin enfermedad metastásica fue de 178,65 L/h frente a 191,25 L/h en los que presentaban metástasis (p=0,587).

Cuatro de los 205 pacientes (1,9%) presentaron un valor de aclaramiento de 5-FU marcadamente reducido (<100L/h). Un 75% de estos pacientes eran mujeres con una edad media de 74,5 años (59-84 años), siendo en tres casos >75 años. El peso medio fue de 55Kg (100% normopeso) con una mediana de SC de 1,53 (1,5-1,64).

La distribución de los pacientes en función de la localización del tumor fue 1:1 para colorrectal y vía bilar. Los cuatro pacientes recibieron 5-FU como primera línea de tratamiento (3 con esquema FOLFOX y 1 paciente con mFOLFOXIRI). Los pacientes que recibieron esquema de 5-FU en doble modalidad de administración (bolus + perfusión continúa) presentaron una mediana de Cmax a fin de infusión de 12,2mcg/mL (11,78-14,85).

En este subgrupo de pacientes la mediana de exposición a 5-FU tras 1º ciclo de tratamiento fue significativamente superior al resto de pacientes (mediana de ABC de 5-FU en primer ciclo 36,45 mcg*h/mL).

4.4.3. Influencia de la DPD en el aclaramiento de 5-FU

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones basales de U ni UH2 obtenidas previo al inicio del tratamiento de quimioterapia, y el CL de 5-FU.

Los resultados obtenidos por regresión lineal simple se presentan en la tabla 20.

Tabla 20. Relación entre pirimidinas endógenas y aclaramiento de 5-FU

CL de 5-FU L/h				
	Coeficiente B	**IC95%**	**R^2**	**p**
UH2 ng/mL	-0,2319	-0,686-0,223	0,008	0,316
U ng/mL	1,5301	-1,805-4,865	0,029	0,367
UH2/U ratio	1,8211	-0,365-7,131	0,144	0,512

UH2: dihidrouracilo; U: uracilo; IC95%: intervalo confianza 95%; R2: coeficiente de determinación.

De la misma manera se estudió la relación entre el valor de uracilo y el ratio UH2/U con valor de ABC de 5-FU no encontrándose asociación entre estas variables (R=0,022; p=0,509 y R=0,018; p=0,06 respectivamente).

Se exploraron así mismo los valores de pirimidinas endógenas en los pacientes que presentaron CL de 5-FU limitado, es decir, los anteriores citados cuatro pacientes con CL de 5-FU <100L/h. En este subgrupo la mediana de UH2/U ratio fue de 7,36 versus 12 para los pacientes con CL mayores (p=0,09).

4.5. Ajuste posológico

Tal y como se ha mencionado anteriormente la dosificación de 5-FU en el primer ciclo se hizo según el protocolo descrito, en base a datos de superficie corporal.

Los criterios de modificación de ciclos posteriores fueron:

1. Alcanzar exposición limitada a 5-FU (ABC<25 mcg*h/mL)

2. Si el ABC de 5-FU fue > 30 mcg*h/mL, mantener al menos en los dos siguientes ciclos siempre y cuando la tolerancia al mismo fuese adecuada.

Cabe destacar que en el primer ciclo de tratamiento, tras dosificación convencional por superficie corporal un 39,5% de los pacientes presentaron un ABC de 5-FU por debajo del objetivo terapéutico establecido, poniendo en riesgo de vida al paciente. Un 23,9% de los pacientes presentaron ABC de 5-FU en rango y un 37,5% presentaron ABC superiores, siendo en un 9,7% mayores de 40 mcg*h/mL.

La distribución de áreas obtenida fue independiente del esquema de tratamiento utilizado, de si el paciente recibió o no algún anticuerpo monoclonal de manera concomitante y de la intención de tratamiento.

En la tabla 21 se recoge la distribución de ABC de 5-FU alcanzadas tras dosis convencionales (1º ciclo) y las ABC alcanzadas tras optimización posológica de 5-FU.

Tabla 21. Distribución de ABC de 5-FU en función del ciclo de tratamiento

ABC 5-FU mcg*h/mL	Número de ciclo monitorizado					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
<20	*32*	*11*	*4*	*1*	*0*	*0*
20-25	49	38	11	1	0	0
25-30	49	53	6	4	0	0
30-35	22	50	5	2	2	0
>35	53	39	5	3	1	1
Total ciclos	**205**	**191**	**31**	**11**	**3**	**1**

Tras el 1º ciclo de quimioterapia el 76,1% (156 pacientes) requirieron modificación posológica de 5-FU. De ellos, el 98% necesitaron ajuste de dosis en la perfusión prolongada de 5-FU. En 55 ciclos (26,83%) se modificó tanto la infusión corta como la perfusión prolongada de 5-FU.

La probabilidad de que un paciente sea infradosificado (ABC<25 mcg*h/mL) se reduce significativamente tras monitorización farmacocinética, de un 39,5% en ciclo 1 (81 de 205) a un 25,6% en el ciclo 2 (OR 1,87 IC 1,22-2,88; $p<0.05$). Del mismo modo, se aumenta la probabilidad de alcanzar la diana terapéutica.

En las tablas 22 y 23 se recogen las modificaciones de dosis efectuadas en los correspondientes ciclos de tratamiento. La primera recoge modificaciones realizadas en la infusión corta y la segunda en la perfusión larga.

Tabla 22. Modificaciones en infusión corta (ICt) 5-FU en función del ciclo de tratamiento

Modificacion dosis 5-FU en infusión corta			
Nº ciclo	**NO**	**SI**	
		Aumento	**Reducción**
1º ciclo	71(55,04%)	37(28,7%)	21 (16,27%)
2º ciclo	101 (84,9%)	13 (11,27%)	5 (4,50%)
3º ciclo	11 (64,70%)	2 (11,76%)	4 (23,53%)
4º ciclo	8 (100%)	0	0
5º ciclo	1 (100%)	0	0

La mediana de aumento de dosis de 5-FU para la infusión corta fue de 40mg (20-50mg) que representa una variación media en la dosis del 4%. En la mayoría de casos los ajustes en la perfusión corta van dirigidos a facilitar la preparación y minimizar los posibles errores de la misma.

Tabla 23. Modificaciones en perfusión prolongada 5-FU en función del ciclo de tratamiento

Modificación dosis 5-FU perfusión prolongada			
Nº ciclo	**NO**	**SI**	
		Aumento	**Reducción**
1º ciclo	52 (25,4%)	102 (49,8%)	51 (24,9%)
2º ciclo	84 (44%)	60 (31,4%)	47 (24,6%)
3º ciclo	16 (51,6%)	10 (32,3%)	5 (16,1%)
4º ciclo	5 (45,4%)	4 (36,4%)	2 (18,2%)
5º ciclo	0	0	3 (100%)
6º ciclo	1 (100%)	0	0

La mediana de aumento de dosis por ciclo de tratamiento fue de 500mg (300-825mg) con un incremento máximo por ciclo de 1.200mg. Esto supone una variación media de dosis del 14,4% (10,3-21,2%) de un ciclo a otro. No

obstante hubo pacientes que requirieron más de un aumento de dosis durante el tratamiento.

Un 53,25% de los pacientes se encontraban en rango en el segundo ciclo. Treinta y un pacientes precisaron monitorización en el 3º ciclo de tratamiento, de ellos un 16,1% por toxicidad y un 12,9% por mantener concentraciones infraterapéuticas a pesar de los aumentos de dosis efectuados. El resto se monitorizaron para confirmar exposición de 5-FU tras modificación de dosis en ciclo 2.

4.6. Relación PK/PD de 5-FU

4.6.1. Relación entre exposición a 5-FU (ABC) y toxicidad

Se recogió la toxicidad de un total de 338 ciclos de los 442 ciclos de quimioterapia monitorizados (75,8%). Lo idóneo hubiese sido poder evaluar la toxicidad del tratamiento entre el día 7 y 10 del inicio del tratamiento, coincidiendo con el “nadir” de 5-FU y previo al siguiente ciclo, sin embargo esto no fue posible.

Por un lado ha de tenerse en cuenta que los pacientes sujetos a monitorización farmacocinética de 5-FU, lo hacen dentro de la práctica clínica habitual y por otro que la mayoría de pacientes atendidos en la Clínica Universidad de Navarra (CUN) no residen en la comunidad foral y son dados de alta tras finalización del tratamiento. Inicialmente se intentó que a los pacientes se les realizase un hemograma al día +7 en su lugar de residencia y lo remitiesen a la UFC. Debido al trabajo que esto suponía para el paciente, sólo pudo llevarse a cabo en contadas ocasiones y por ello únicamente se

evalúo la toxicidad el día previo a la administración del siguiente ciclo, salvo en aquellas ocasiones en las que el paciente presentó toxicidad relevante que motivó ingreso hospitalario.

No obstante, la toxicidad que interesa recoger es aquella que supone gravedad para el enfermo y que conduce bien a modificaciones en la dosis de fármacos o bien a retrasos en la administración del fármaco, en cuyo caso queda reflejada en la historia clínica del enfermo y puede evaluarse.

42 pacientes (20,7%) presentaron algún efecto adverso grado III-IV durante el tratamiento con esquema basado en 5-FU, correspondiendo a un 29,3% de los ciclos monitorizados.

4.6.1.1. Toxicidad gastrointestinal

En la tabla 24 se recogen los datos de toxicidad gastrointestinal obtenidos. Se indica el número de ciclos en los que estuvo presente el efecto adverso y el porcentaje que supone del número total de ciclos evaluados.

Tabla 24. Toxicidad gastrointestinal

	GRADO I-II	GRADO III	GRADO IV
Mucositis	82 (18,85)	10 (2,3)	0
Diarrea	116 (26,7)	11 (2,52)	3 (0,69)
Vómitos	37 (8,51)	14 (3,22)	1 (0,23)
Nauseas	93 (21,38)	19 (4,37)	3 (0,69)

Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, en un 29,89 %, seguida por nauseas en un 25,69% y mucositis 21,15%. La toxicidad gastrointestinal fue generalmente grado I-II, es decir leve-moderada.

De los tres ciclos en los que se observó diarrea grave (grado IV), dos corresponden a un mismo paciente. Estudios genéticos realizados tras segundo ciclo pusieron de manifiesto la presencia de un polimorfismo a nivel de UGT1A*, que se traduce en un aumento del metabolito activo de Irinotecan (SN38) y principal responsable de su toxicidad.

Un 16% de los pacientes presentó disgeusia y el dolor abdominal estuvo presente como efecto adverso en un 24,45% de los casos, siendo en un 82,5% de carácter leve.

En primer lugar se comparó el ABC de 5-FU alcanzada en los pacientes que no presentaron toxicidad o esta fue leve (grado I-II) y aquéllos que manifestaron toxicidad grave (III-IV) mediante el test U de Mann-Whitney, cuyos resultados se recogen en la Tabla 25.

Tabla 25. Relación entre ABC de 5-FU y presencia de efecto adverso gastrointestinal grave

Efecto adverso	ABC 5-FU mcg*h/mL		p
	NO	SI	
Mucositis	28,7 (7,9)	36,5 (4,9)	0.002
Diarrea	26,11 (11,1)	28,5 (11,7)	0.568
Nauseas	28,4 (10,5)	31,8 (12,6)	0.383
Vómitos	28.5 (10.3)	27.7 (13.5)	0.335

Los datos representan la mediana y entre paréntesis la amplitud intercuartil.

En los pacientes que presentaron mucositis grado III la mediana de ABC de 5-FU fue de 36,5 mg*h/mL (34,9-39,8).

Un aspecto interesante, desde el punto de vista clínico, fue el análisis de la toxicidad asociada con el límite superior del rango de concentraciones

propuesto. Con dicho fin se realizó un análisis de frecuencias y en el caso de que la diferencia fuese significativa un análisis por regresión logística univariante para medir el impacto de dicha relación.

En los pacientes con un ABC de 5-FU superior a 30mcg*h/mL el riesgo de presentar mucositis se multiplica por dos (OR 1,66 IC95% 1,04-2,64 p=0,03).

4.6.1.2. Toxicidad hematológica

En la tabla 26 se describe la toxicidad hematológica observada. Al igual que se hizo para la toxicidad gastrointestinal, se indica el número de ciclos en los que estuvo presente el efecto adverso y entre paréntesis el porcentaje que supone del número total de ciclos evaluados.

Tabla26. Toxicidad hematológica

	GRADO I-II	GRADO III	GRADO IV
Anemia	269 (80,3%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Leucopenia	160(47,7%)	17 (5,07)	4 (1,2%)
Neutropenia	63 (18,8%)	48 (14,3%)	16 (4,8%)
Trombopenia	58 (17,3%)	12 (3,6%)	0

La anemia grado I-II fue el efecto adverso más frecuente (80,3%). Cabe destacar que al inicio del tratamiento un 37,7% de los pacientes presentaba un valor de hemoglobina inferior a 12 mg/dL. La mediana de reducción del porcentaje de Hb respecto al valor basal fue del 21,3% para ABC de 5-FU superiores a 30mcg*h/mL.

Dentro de la toxicidad hematológica, la neutropenia fue la toxicidad limitante de dosis (TLD) más frecuente. Se observó neutropenia grado III-IV en 64 ciclos

(19,9%), requiriendo ingreso hospitalario del paciente y administración de factores estimulantes de colonias 28 de los casos (43,7%).

Se comparó el ABC de 5-FU alcanzada en los pacientes que no presentaron toxicidad hematológica o esta fue de carácter leve-moderado (grado I-II) con la exposición en aquéllos que manifestaron toxicidad grave (grado III-IV). Los resultados se muestran en la tabla 27.

Tabla 27. Relación entre ABC de 5-FU y presencia de efecto adverso hematológico grave (GIII-IV)

Efecto adverso	ABC 5-FU mcg*h/mL		p
	NO	SI	
Anemia	28,3 (11,3)	30,3 (1,2)	0.500
Leucopenia	28,2 (10,7)	39,2 (8,0)	<0.001
Neutropenia	27,9 (9,7)	34,2 (11,8)	<0.001
Trombopenia	28,3 (10,8)	34,4 (10,9)	<0.001

Los datos representan la mediana y entre parentesis la amplitud intercuartil.

Los pacientes que presentaron neutropenia grave (grado III-IV) presentaron una mediana de ABC de 5- FU de 34,2mcg*h/mL frente a 27,3mcg*h/mL en los que no tuvieron este efecto adverso, siendo la diferencia estadísticamente significativa (p<0,01). Figura 18.

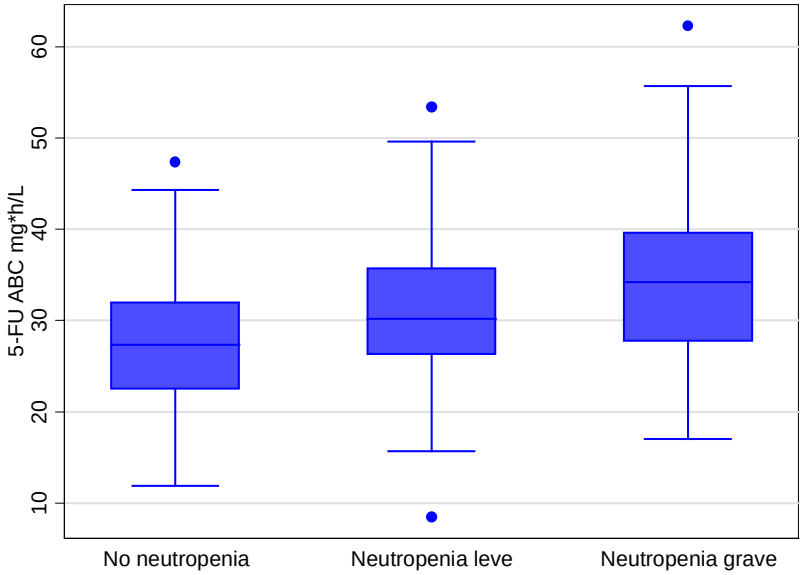

Figura 18. Distribución de ABC en función de grado de neutropenia presentado

Mediante una curva ROC, se seleccionó el punto de corte óptimo para la aparición de neutropenia grave (Figura 19).

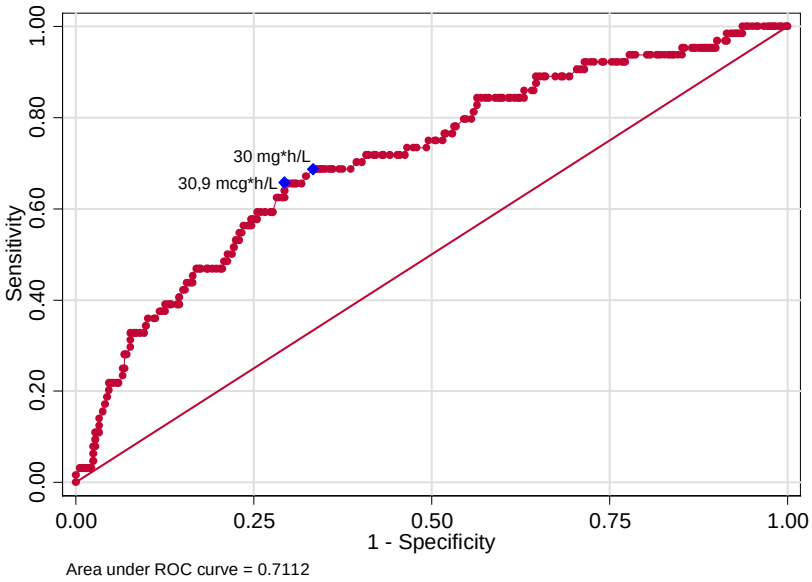

Figura 19. Curva ROC ABC de 5-FU y neutropenia grave

Un ABC de 5-FU ≥ 30,9 mcg*h/mL clasifica correctamente al 67,5% de los pacientes, ofreciendo una sensibilidad del 67,19% y una especificidad del 67,7%. El VPP es del 26,58% y el VPN del 89,3%.

Un ABC de 5-FU ≥ 30mcg*h/mL clasifica correctamente al 63,9% de los pacientes, ofreciendo una sensibilidad del 68,8% y una especificidad del 63.8%. El VPP es del 17,39% y el VPN del 95,1%

Posteriormente, se estudió la relación entre la exposición a 5-FU y la aparición de efectos adversos hematológicos graves por regresión logística. Tabla 28.

Tabla 28. Influencia de ABC de 5-FU en toxicidad hematológica

	ABC 5-FU ≥30 mcg*h/mL			ABC 5-FU ≥30,9 mcg*h/mL		
	OR	**IC95%**	**P**	**OR**	**IC95%**	**p**
Neutropenia	3,15	1,18-4,85	<0.001	4,09	2,33-7,18	<0.001
Leucopenia	3,34	2,23-5,1	<0.002	8,01	2,64-24,3	<0.001
Trombopenia	1,55	0,93-2,6	0.091	2,45	0,76-7,81	0.1272

OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%

El riesgo de presentar neutropenia grave por 5-FU se multiplica por 4 si se supera un ABC de 5-FU de 30,9 mcg*h/mL (IC95% 2,33-7,18 p<0.001).En el caso de leucopenia, el riesgo se incrementa en 8 (IC95% 2,64-24,3 p<0,01) si se supera esta concentración umbral. En este caso, el ABC de 5-FU en relación a la plaquetopenia grave no fue significativo, pudiendo explicarse en parte por el pequeño número de pacientes que presentaron este efecto adverso.

La variable que mejor explica la trombopenia es la Cmax alcanzada al fin de infusión de la ICt de 5-FU según el análisis de regresión logística multivariante. Mediante el análisis de curva ROC se seleccionó el punto de corte óptimo para

la aparición de trombopenia en los pacientes que recibieron esquema que incluía ICt + perfusión larga de 5-FU. Figura 20.

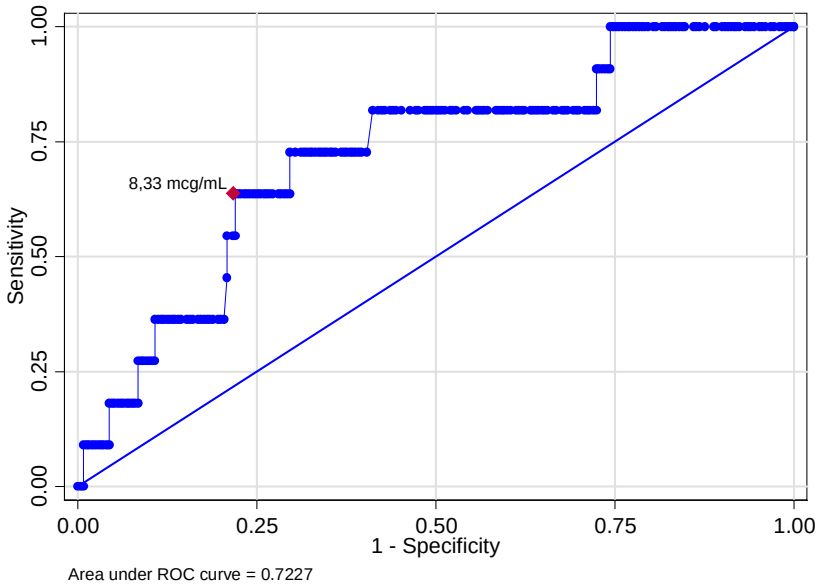

Figura 20. Curva ROC Cmax de 5-FU y trombopenia grave (grado III-IV)

Una Cmax de 5-FU ≥ 8,33 mcg/mL clasifica correctamente al 77,39% de los pacientes, ofreciendo una sensibilidad del 63,64% y una especificidad del 77,39%. El VPN es 97,86% mientras que el VPP presenta un valor muy bajo (9,46%).

La probabilidad de presentar trombopenia grave se multiplica por 5 si Cmax>8,33 mcg/mL (OR 4,77 IC95% 1,65-10,8 p=0,0128).

Por otro lado, las mujeres presentaron un mayor porcentaje de efectos adversos hematológicos que los hombres (36% versus 27,8%) siendo esta diferencia no significativa (p>0,05).

4.6.1.3. Toxicidad cardiaca

Se presentó alteración cardiaca en 13 ciclos de los 438 monitorizados (2,9%), correspondientes a 10 pacientes diferentes y no siendo en ningún caso motivo de suspensión del tratamiento. La incidencia fue mayor en el primer ciclo de tratamiento (53,84%; n=7).

En la mayoría de los casos, la toxicidad cardiaca se presentó como alteraciones transitorias del ritmo cardiaco. Los pacientes presentaban en un 45,2% , historia cardiológica previa.

La mediana de ABC de 5-FU fue significativamente superior en los pacientes que presentaron cardiotoxidad (41,3 versus 28,3 mcg*h/mL; $p<0,05$). El riesgo de presentar cardiotoxicidad se multiplica por 8 en caso de superar un ABC de 5-FU de 30mcg*h/mL (OR 8,28 IC95% 1,8-31,7 $p<0.01$).

4.6.1.4. Otras toxicidades

En la tabla 29 se resume la incidencia de otros efectos adversos asociados a 5-FU presentados en los pacientes estudiados. En dicha tabla se recoge el nº de ciclos en los que se ha presentado el efecto adverso y el porcentaje que representa, este último entre paréntesis.

Cuatro pacientes presentaron un episodio de trombosis venosa profunda durante el tratamiento con 5-FU. De ellos 3 (75%), llevaban Bevacizumab dentro del esquema terapéutico.

Las reacciones infusionales fueron raras (0,01%) de los ciclos. En ningún caso supusieron la suspensión del tratamiento.

Tabla 29. Otras toxicidades

	GRADO I-II	GRADO III	GRADO IV
Astenia	207 (71,7)	100 (22,9)	23 (5,3)
Eritrodisestesia palmo-plantar	47 (14)	1 (0,3)	0
Anorexia	193 (44,6)	41 (9,5)	2 (0,5)

Aunque en general los efectos adversos no implicaron una alteración en la pauta de tratamiento sí que se observó que un total 98 ciclos (29,3%) sufrieron retraso por toxicidad grave, siendo la mayoría achacable a toxicidad hematológica (65,3%). La duración media de retraso fue de 7 ± 4,9 días (3-21 días).

4.6.2. Relación entre exposición a 5-FU (ABC) y la respuesta al tratamiento

4.6.2.1. 5-Fluorouracilo en cáncer de páncreas

En total 47 pacientes con cáncer de páncreas se incluyeron en el trabajo. Un 61,7% (n=29) presentaban diseminación metastásica de la enfermedad (mCPA), mientras que los 18 restantes (38,3%), tenían enfermedad localizada a nivel pancreático (CPLA). Dentro de este último grupo, 13 pacientes (72,23%) presentaban enfermedad potencialmente resecable, mientras que en los otros 5 la enfermedad se consideró irresecable (27,73%).

La eficacia de los pacientes con CPLA irresecable y con cáncer de páncreas metastásico se evaluó conjuntamente.

- ***Tasa de respuesta***

Enfermedad localmente avanzada potencialmente resecable

Se incluyeron 13 pacientes con enfermedad localmente avanzada potencialmente resecable, que recibieron 5-FU con intención neoadyuvante. De ellos, 3 pacientes (23,07%) estaban en estadio II. El esquema terapéutico elegido en la mayoría de ellos fue FOLFOXIRI (n=12).

Al completar el tratamiento (4-6 ciclos), un 23% (n=3) de los pacientes pasaron directamente a cirugía, mientras que un 76,9% (n=10) se sometieron a tratamiento secuencial con QM-RDT, según el protocolo aprobado en el centro, previo a intervención quirúrgica. De estos, el 50% pudieron ser rescatados quirúrgicamente (n=5).

Enfermedad avanzada

Se incluyeron en el trabajo 34 pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Un 85,3% (n=29), presentaban enfermedad metastásica y un 14,7% (n=5) enfermedad localmente avanzada irresecable.

El esquema más utilizado para el tratamiento de estos pacientes fue mFOLFOXIRI (76,47%; n=26). Un 11,76% (n=4), recibieron FOLFOX6 y el otro 11,76% recibió FOLFIRI. Siete pacientes recibieron tratamiento en 2º línea para enfermedad metastásica y 4 lo hicieron en 3º línea

La respuesta radiológica al tratamiento se evalúo en dos tiempos, una primera reevaluación tras 3-4 ciclos, con el objetivo de detectar progresiones rápidas de la enfermedad y otra al completar 6-8 ciclos.

La tasa de respuestas al finalizar el tratamiento en este grupo de pacientes fue del 32,3% (IC95% 15,1-45,7%), con una tasa de control de enfermedad del 66,7% (IC95% 46,6-81,7%). Los datos se representan en tabla 30.

Tabla 30. Tasa de respuesta en pacientes con cáncer de páncreas avanzado

Respuesta, n(%)		
	1º reevaluación n=34	**2º reevaluación n=29**
Completa	0	0
Parcial	8 (23,5)	6 (20,7)
Rm	5 (14,7)	3 (10,3)
EE	15 (44,1)	15 (51,7)
Progresión	5 (14,7)	3 (10,3)
No evaluado	1 (2,9)	2 (6,7%)
Tasa de respuesta objetivo (n=34)		
n (%)	11 (32,3)	
IC95%	15,1-45,7%	
Tasa de control de enfermedad (n=34)		
n (%)	23 (67,6)	
IC95%	46,6-81,7%	

IC95%: intervalo de confianza del 95%; Tasa de respuesta objetivo: engloba los pacientes con respuesta completa o parcial de la enfermedad; Tasa control enfermedad: engloba pacientes con estabilización y respuesta de la enfermedad.

Tras la primera reevaluación, se encontró progresión de la enfermedad en 5 pacientes (14,7%). De ellos, 3 pacientes (8,8%), cambiaron a nueva línea de tratamiento, mientras que 2 de ellos (5,9%) pasaron a recibir cuidados paliativos y fallecieron poco tiempo después.

Cabe destacar que tres pacientes presentaron doble respuesta al tratamiento quimioterápico, es decir respuesta parcial en la primera y segunda reevaluación.

No se encontraron diferencias en la mediana de ABC de 5-FU ente los pacientes que presentaron control de la enfermedad y los que progresaron al tratamiento (29,9 versus 29,3; p>0,05).

- ***Supervivencia libre de progresión (SLP)***

La mediana de SPL estimada por el método de Kaplan-Meier en pacientes con cáncer de páncreas fue de 8,87 meses (IC 95% 7,2-13,3 meses).

Analizando la SLP en función de la intención del tratamiento, se obtiene una SLP de 7,17 (IC95% 5,7-8,97 meses) en caso de pacientes con enfermedad avanzada y 18,1 meses (IC95% 13,8-22,2 meses) para pacientes con enfermedad localmente avanzada que recibieron tratamiento con intención neoadyuvante (Figura 21).

No pudo evaluarse la SLP en 1 de los pacientes con enfermedad metastásica por pérdida de seguimiento. Por otro lado, 4 pacientes tras un periodo de seguimiento de 12 meses no presentaron evento.

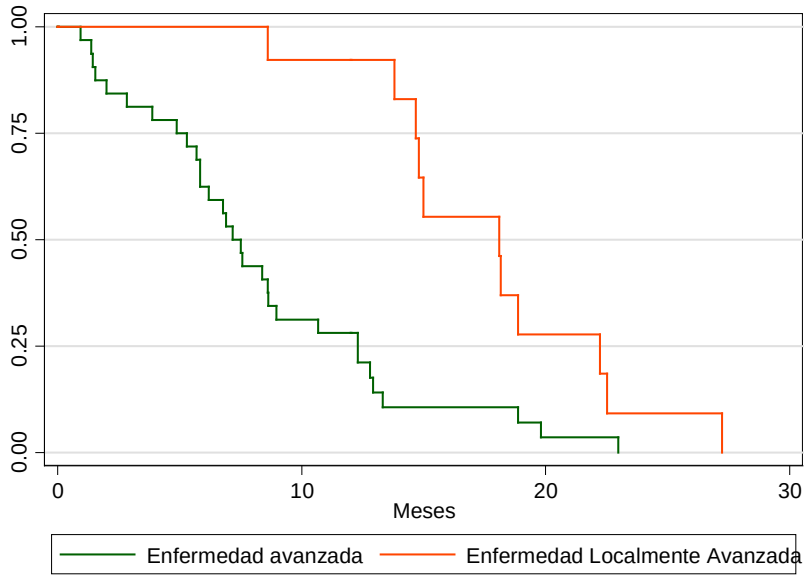

Figura 21. Estimación Kaplan-Meier de SLP en base al estadio de la enfermedad.

Un 46,8% de los pacientes con cáncer de páncreas presentó al menos un ciclo con ABC de 5-FU inferior a rango establecido como diana terapéutica. Dentro de los pacientes con CPLA, un 65,15% y un 41,2% de los que presentaban de enfermedad avanzada.

- ***Supervivencia global (SG)***

Se desconoce la SG de 6 de los 47 pacientes con cáncer de páncreas incluidos en el trabajo (12,76%) por pérdida de seguimiento.

El análisis de supervivencia se basó en 32 muertes (78%). La mediana de seguimiento para los pacientes que no alcanzaron el evento (n=9) fue de 15,45 meses (12-22 meses).

La SG estimada, por método de Kaplan-Meier, fue de 16,77 meses (IC95% 13,9-20,1 meses).

Teniendo en cuenta la intención del tratamiento, para pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante (CPLA), la SG fue de 30,67 meses (IC95% 15- NA), mientras que en pacientes con enfermedad avanzada, la SG fue de 13,87 meses (8,3-16,77). Figura 22.

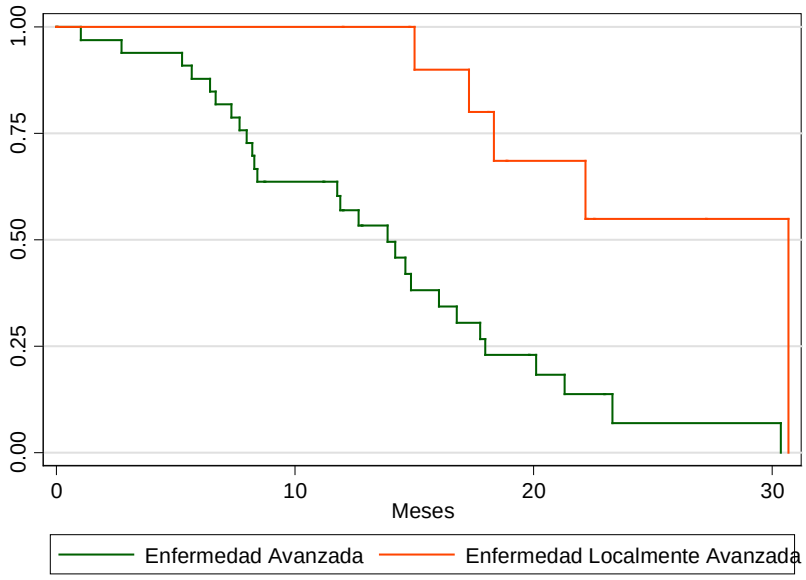

Figura 22. Estimación Kaplan-Meier de SG en base a estadio de la enfermedad.

4.6.2.2. 5-Fluorouracilo en cáncer de vía biliar

Se incluyeron 7 pacientes, con cáncer de vía biliar, seis de los cuales presentaban un estadio avanzado de la enfermedad.

Dos pacientes recibieron los dos primeros ciclos en nuestro centro, trasladándose posteriormente a su hospital de referencia, fuera de la

comunidad foral. Uno de ellos continúo con revisiones periódicas en la CUN, por lo que pudieron recogerse datos de eficacia.

La tasa de control de la enfermedad fue del 42,8% (n=3). Se obtuvo una respuesta parcial y dos estabilizaciones de la enfermedad.

La mediana de SLP observada en esta población, estimada por el método de Kaplan-Meier, fue de 2,9 meses (IC95% 0,97-NE). Un 40% de los pacientes continuaban libres de progresión 6 meses después de haber completado el tratamiento basado en 5-FU.

La supervivencia global, estimada por el mismo método, fue de 4,4 meses (IC95% 2,37-NE). Al concluir el trabajo, 5 de los 7 pacientes estudiados habían fallecido y uno, tras un periodo de seguimiento de 2 años, continuaba vivo. El séptimo paciente, como se ha indicado anteriormente, no continuó tratamiento en nuestro centro, por lo que se perdió su seguimiento. Se estimó una tasa de supervivencia al año del 50%.

Casi la mitad de los pacientes (42,86%), mostraron un rápido aclaramiento de 5-FU, lo que dificultó la consecución del objetivo terapéutico. De hecho, gran parte de los ciclos que se les administraron, alcanzaron el mínimo de ABC de 5-FU considerado terapéutico (25mcg*h/mL).

4.6.2.3. 5-Fluorouracilo en cáncer gastroesofágico

En el presente trabajo se incluyeron un total de 45 pacientes con cáncer gastroesofágico. La tasa de respuesta radiológica se pudo evaluar en 43 de ellos (95,56%) y se perdió el seguimiento en 2 de los pacientes.

Estos dos pacientes (4,44%), fueron monitorizados en sus dos primeros ciclos en la CUN, pero luego completaron el tratamiento en su centro de referencia, por lo que se perdió su seguimiento. Ambos presentaban enfermedad metastásica.

Posteriormente, se perdió el seguimiento de otros dos pacientes que recibieron tratamiento adyuvante en la CUN, por lo que no se pudo obtener de ellos datos de SLE ni de SG.

- ***Tasa de respuesta***

Tres pacientes con cáncer gastroesofágico recibieron un esquema basado en 5-FU con intención neoadyuvante (FOLFOX6). Tras 4 ciclos de tratamiento, un paciente presentó RC pasando a programa de revisiones periódicas, otro paciente progresó e inició nueva línea de tratamiento y el tercero, tras presentar respuesta parcial, completó con otros 2 ciclos de tratamiento y fue rescatado quirúrgicamente.

Uno de los pacientes presentó una recidiva temprana de la enfermedad y se comprobó que el ABC de 5-FU de dos de los cuatro ciclos administrados, había sido baja, con unos valores de 19,1mcg*h/mL y de 22,4 mcg*h/mL.

Catorce pacientes recibieron tratamiento con 5-FU en adyuvancia. Doce de ellos (85,72%) con el esquema FOLFOX6m y los otros dos (14,28%) con D-FOLFOX.

Dos de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad en la primera reevaluación tras completar el tratamiento.

Otros 26 pacientes recibieron tratamiento para enfermedad avanzada (22 presentaban enfermedad metastásica y 4 enfermedad localmente avanzada irresecable). El esquema posológico empleado fue FOLFOX en el 42,3%, FOLFIRI en el mismo porcentaje y FLOT en el 15,4%.

La tasa de respuestas se recoge en la tabla 31. Se presentan los datos de reevaluación tras los primeros 3-4 ciclos y al finalizar el tratamiento.

Tabla 31. Tasa de respuesta radiológica en pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado (estadios III y IV)

	Respuesta, n(%)	
	1º reevaluación n=24	**2º reevaluación n=18**
Completa	0	0
Parcial	9 (37,5%)	3 (16,7%)
Rm	1 (4,1%)	0
EE	8 (33,3%)	11 (6,1%)
Progresión	6 (25,0%)	4 (22,2%)
Tasa de respuesta objetivo (n=24)		
n (%)	10 (38,46%)	
IC95%	14,6-52%	
Tasa de control de enfermedad (n=24)		
n (%)	16 (66,7%)	
IC95%	39,6-77%	

IC95%: intervalo de confianza del 95%; Tasa de respuesta objetivo: engloba los pacientes con respuesta completa o parcial de la enfermedad; Tasa control enfermedad: engloba pacientes con estabilización y respuesta de la enfermedad.

Dos pacientes presentaron RP en la primera y segunda reevaluación (doble respuesta).

De los 16 pacientes que alcanzaron control de la enfermedad, dos pudieron ser rescatados quirúrgicamente (12,5%). En tres casos (18,7%), se consolidó la respuesta con radioembolización hepática y en uno (6,2%) con QM-RDT. Siete

pacientes (43,7%), continuaron con tratamiento de mantenimiento con fluoropirimidinas en monoterapia (5 con 5-FU y 2 con capecitabina oral). Los 3 restantes pasaron a revisiones periódicas.

- ***Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y Supervivencia libre de progresión (SLP)***

En la tabla 32 se recogen los datos de SLE para tratamiento neoadyuvante y adyuvante en pacientes con gastroesofágico con enfermedad localizada o localmente avanzada estimada por el método Kaplan-Meier. Con un seguimiento de 2 años se incluyeron 16 de los 18 pacientes incluidos en el trabajo.

Tabla 32. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con cáncer gastroesofágico en función del tratamiento

Tratamiento	N pacientes	SLE	Error estándar	IC95%
Neoadyuvancia	3	10,23	6,801416	1.9-NE
Adyuvancia	12	13,67	2,310473	6,47-26,57

IC95%: intervalo de confianza del 95%

El 64,29% de los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante continuaban libres de enfermedad al año. Un paciente continúa a día de hoy en programa de revisiones tras 2 años de seguimiento.

En el caso de pacientes que recibieron tratamiento basado en 5-FU para enfermedad avanzada, la SLP fue de 5,3 meses (IC95% 4,63-7,37 meses). Los datos se representan en la figura 23. La estimación se realizó tras un periodo

de seguimiento de 24 meses e incluyó a 23 de los 26 pacientes del trabajo (perdida de seguimiento en 7,7%).

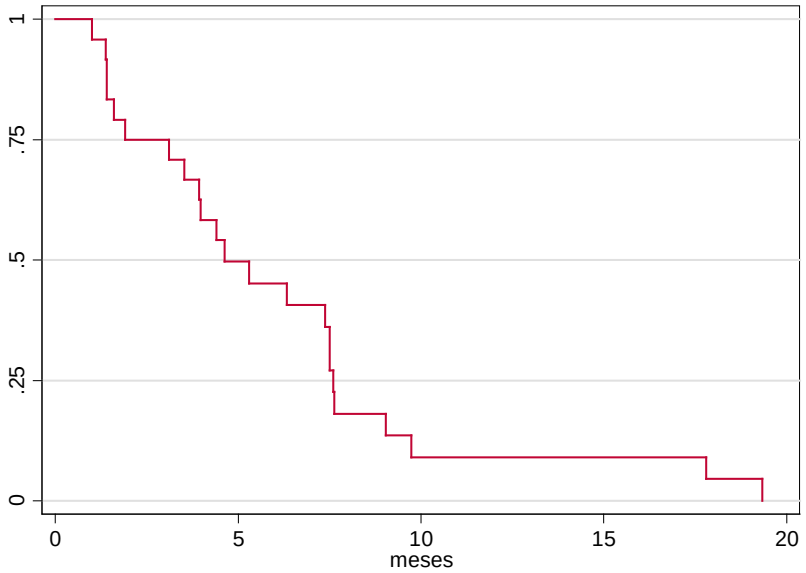

Figura 23. Estimación de supervivencia libre de enfermedad por método Kaplan-Meier en pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado.

Teniendo en cuenta únicamente los pacientes que recibieron 5-FU como 1º línea de tratamiento la mediana de SLP fue de 6,4 meses (IC95% 5.22-7,61 meses).

- ***Supervivencia global***

De los 3 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante uno falleció poco tiempo después de progresión (SG 4,12 meses) debido a complicaciones tras tratamiento quirúrgico posterior. Otro de los pacientes tuvo una SG de 12,87 meses y el otro continúa vivo tras 4 años de seguimiento.

La SG de los 16 pacientes que recibieron tratamiento con 5-FU en adyuvancia, estimada por el método de Kaplan-Meier, fue de 22,67 meses (IC95% 13,9-

NA). Seis pacientes (37,5%), tras un periodo de seguimiento mínimo de 24 meses continúan vivos a día de hoy. Perdida de seguimiento de un paciente (6,25%).

Al completar el trabajo 23 de los 26 pacientes que recibieron tratamiento para el tratamiento de enfermedad avanzada habían fallecido (88,46%). Hubo pérdida de seguimiento en un paciente y 2 continúan vivos tras un seguimiento de 2 años.

La SG estimada en este subgrupo de pacientes fue de 8,47 meses (IC95% 4,6-12,6 meses) con un 33% de los pacientes vivos al cabo de un año. La curva de supervivencia se representa en la figura 24.

Teniendo en cuenta únicamente los pacientes que recibieron tratamiento como primera línea, la SG fue de 12,6 meses (IC95% 3,87-16,23). No se encontraron diferencias en supervivencia en función del protocolo de quimioterapia administrado por el método log-rank (p=0,91).

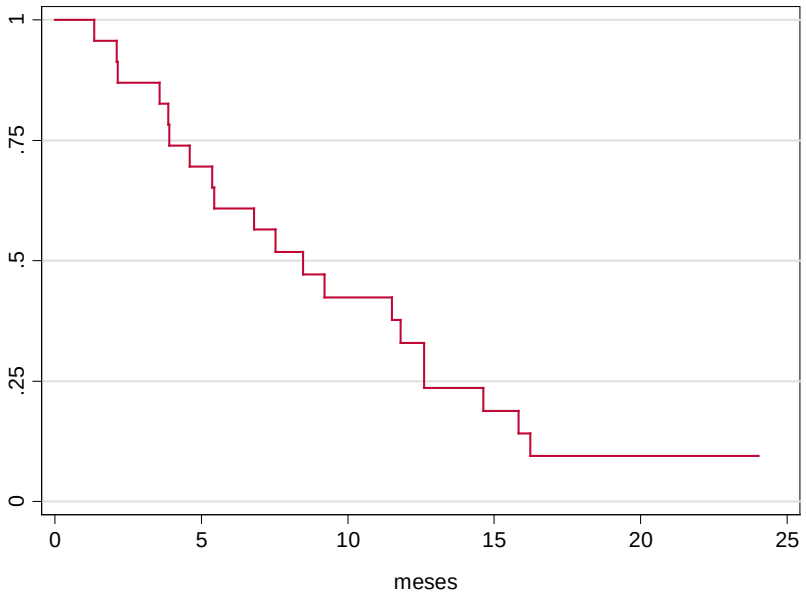

Figura 24. Estimación de supervivencia global de enfermedad por método Kaplan-Meier en pacientes con cáncer gastrointestinal avanzado.

4.6.2.4. 5-Fluorouracilo en cáncer colorrectal

Se separó a los pacientes en dos grupos de acuerdo a si la intención del tratamiento fue adyuvante o no, evaluándose separadamente la respuesta al tratamiento.

- ***Tasa de respuesta***

Se ha podido evaluar la respuesta radiológica en 102 de los 106 pacientes recogidos en el trabajo (96,2%). Un paciente suspendió el tratamiento antes de la primera reevaluación por mala tolerancia y en los otros 3 se perdió el seguimiento.

Enfermedad localmente avanzada: Adyuvancia

Diecisiete pacientes recibieron tratamiento basado en 5-FU en adyuvancia, 5 mujeres y 12 hombres, con una media de edad de 59 años (34-68 años). Todos ellos recibieron FOLFOX6 como tratamiento adyuvante.

Dos pacientes presentaban estadio II (11,76%) y 15 pacientes enfermedad localmente avanzada estadio III.

Al completar el tratamiento un 11,76% de los pacientes (n=2) presentaron recidiva de la enfermedad.

Enfermedad metastásica

85 pacientes recibieron tratamiento basado en 5-FU para tratamiento de enfermedad metastásica, 28 mujeres y 57 hombres, con una media de edad de 60,9 años (27-87 años). De ellos, 28 pacientes (32,9%) recibieron FOLFOXIRI con intención de aumentar las posibilidades de resección tumoral, 19 (22,4%) recibieron FOLFIRI y un 44,7% (n=38) con FOLFOX6. El 43,5% de los pacientes llevaba asociado un anticuerpo monoclonal al tratamiento sistémico.

Un 34,4% de los pacientes presentaban metástasis de localización exclusivamente hepática, un 9,4% pulmonares y un 8,3% presentaba afectación a nivel peritoneal. El resto presentaba metástasis de localización múltiple.

En un 67% de los casos, los pacientes recibían tratamiento en primera línea para enfermedad metastásica.

La tasa de respuesta al tratamiento se recoge en la tabla 33.

Tabla 33. Tasa de respuesta en pacientes con mCCR

Respuesta, n (%)	
Completa	2 (2,4)
Parcial	32 (37,6)
EE	34 (40,0)
Rm	7 (8,2)
Progresión	9 (10,6)
No evaluado	1 (1,2)
Tasa de respuesta objetivo	
n (%)	34 (39,1)
IC95%	28,7-49,5
Tasa de control de enfermedad	
n (%)	68(80%)
IC95%	63-97%

IC95%: intervalo de confianza del 95%; Tasa de respuesta objetivo: engloba los pacientes con respuesta completa o parcial de la enfermedad; Tasa control enfermedad: engloba pacientes con estabilización y respuesta de la enfermedad.

Un paciente presentó perforación intestinal y tuvo que ser operado de urgencia, no pudiéndose evaluar la respuesta radiológica.

Veinte pacientes (23,5%) pudieron ser rescatados quirúrgicamente tras tratamiento de quimioterapia. De ellos, 18 (90%) habían recibido tratamiento sistémico con mFOLFOXIRI.

Cinco pacientes (5,9%) fueron sometidos a radioembolización de metástasis hepáticas según protocolo aprobado en la CUN y en 7 pacientes la respuesta alcanzada fue consolidada con QM-RDT.

Veintidós pacientes continuaron con tratamiento de mantenimiento hasta progresión pasando, el resto (14 pacientes) a revisiones periódicas.

- ***Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y Supervivencia libre de progresión (SLP)***

<u>Enfermedad localmente avanzada: Adyuvancia</u>

Con una mediana de seguimiento 38,4 meses, la mediana de SLE estimada, por el método Kaplan-Meier, fue de 21,13 meses (IC95% 15,4-NA) con un 41,6% de pacientes sin progresión a los 2 años.

A la finalización del estudio, 6 pacientes continuaban libres de progresión.

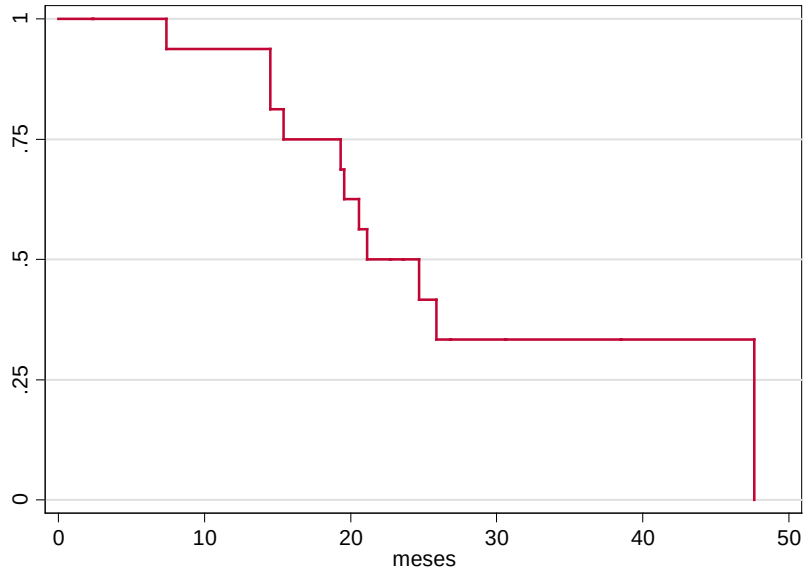

Figura 25. Estimación de SLE de enfermedad por método Kaplan-Meier en pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado.

La mediana de ABC de 5-FU en este subgrupo de pacientes fue de 25,65 mcg*h/mL en el primer ciclo, con el 25% de los pacientes con ABC de 5-FU inferior a 20 mcg*h/mL. Tras monitorización farmacocinética, la mediana de ABC en el segundo ciclo fue de 29,5 mcg*h/mL.

No obstante, un paciente continuó con una exposición infraterapéutica en el segundo ciclo, alcanzándose la diana propuesta en el 3º ciclo (ABC 5-FU 25,7 mcg*h/mL). Ese paciente progresó tras 6 ciclos de tratamiento.

Enfermedad avanzada

Al completar el estudio, con un seguimiento de 35 meses, 6 pacientes continuaban libres de progresión.

La mediana de SLP en el subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada que recibieron tratamiento con 5-FU, estimado por el método de Kaplan-Meier, fue de 9,57 meses (IC95% 7,63-11,97 meses).

Para pacientes que recibieron tratamiento con 5-FU como primera línea de tratamiento (n=54), la SLP estimada fue de 11,2 meses (IC95% 8,57-13,14 meses). En pacientes que recibieron tratamiento en 2º línea (n=10), fue de 6,57 meses (IC95% 2,57-13,67 meses) para pacientes que lo recibieron en una 3º línea o posterior (n=18) fue de 6,27 meses (IC95% 4,13-9,07 meses) Figura 26.

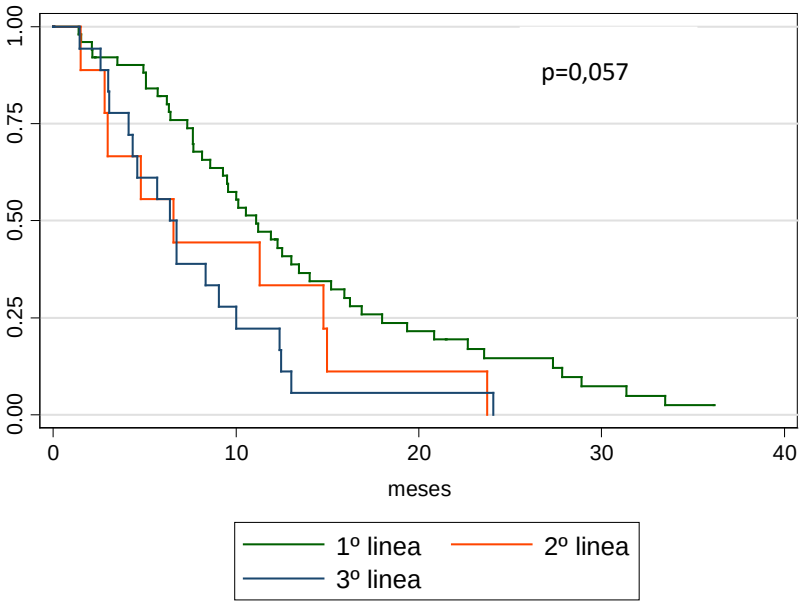

Figura 26. Estimación de SLE de enfermedad por método Kaplan-Meier en pacientes con cáncer colorrectal avanzado en función del número de línea de tratamiento.

Si tenemos en cuenta el esquema de tratamiento recibido, en los pacientes que recibieron FOLFOXIRI, buscando la resecabilidad del tumor, la SLP fue de 12,27 meses (IC 95% 9,5-15,2 meses), mientras que en el subgrupo de pacientes que recibieron FOLFOX o FOLFIRI esta fue de 8,33 y 8,13 meses respectivamente (Figura 27).

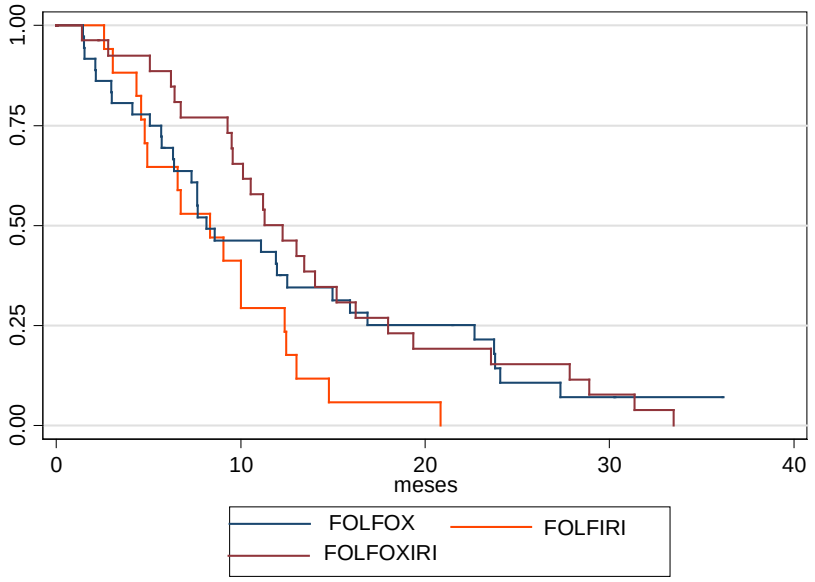

Figura 27. Estimación de SLE de enfermedad por método Kaplan-Meier en pacientes con cáncer colorrectal avanzado en función del protocolo recibido.

FOLFIRI se utilizó en segunda línea o posteriores en un 95,3% de los casos. FOLFOX fue recibido en primera línea de tratamiento en un 65,8% de los pacientes.

- ***Supervivencia global (SG)***

Al completar el trabajo, 75 pacientes de los 101 con diagnóstico de cáncer colorrectal que continuaban en seguimiento, habían fallecido (74,1%). Cuatro de ellos, presentaban enfermedad localmente avanzada y 71 enfermedad avanzada.

Enfermedad localmente avanzada: Adyuvancia

No se alcanzó la mediana de supervivencia global al completar el trabajo. Se ha estimado una supervivencia del 77,2% a los 3 años (IC95% 41,8-92,3%).

Enfermedad avanzada

La SG estimada, por el método de Kaplan-Meier, fue de 18,67 meses (IC95% 14,3-22 meses), permaneciendo vivos a los 2 años un 40,76% de los pacientes.

Teniendo en cuenta, únicamente, a los pacientes que recibieron tratamiento con 5-FU en primera línea, se observó una SG de 18,93 meses (IC95% 16,4-28,6 meses). En el seguimiento a los dos años, permanecían vivos el 42% de los pacientes.

Para pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento, la SG estimada fue de 11,8 meses (IC95% 5,4-22,27 meses). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la línea de tratamiento, se representan en la figura 28.

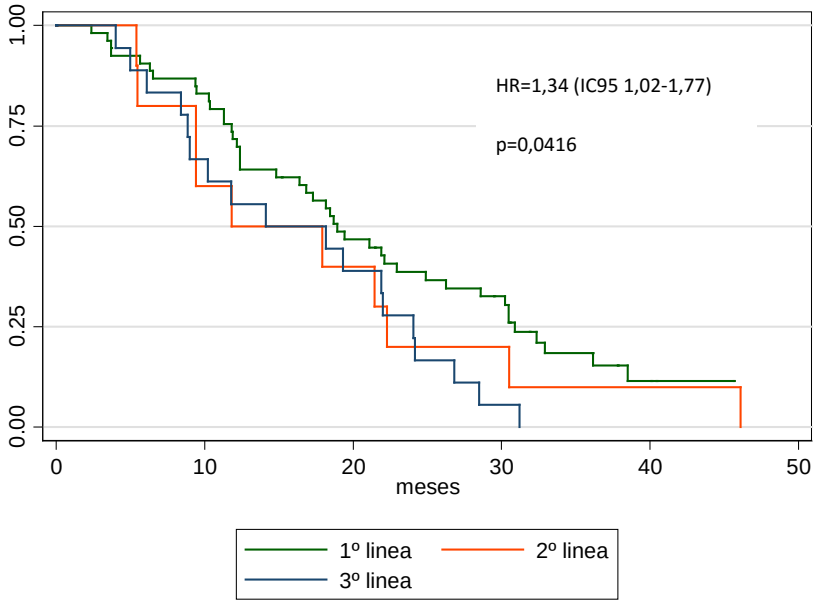

Figura 28. Estimación de SG, por método Kaplan-Meier, en pacientes con cáncer colorrectal avanzado en función la línea de tratamiento recibida.

Además, en nuestra serie, la SG en los pacientes que pudieron ser rescatados quirúrgicamente fue significativamente superior a la obtenida en pacientes que no pudieron beneficiarse de la cirugía (31,2 meses versus 18,43; p<0,01), tal y como se muestra en la figura 29.

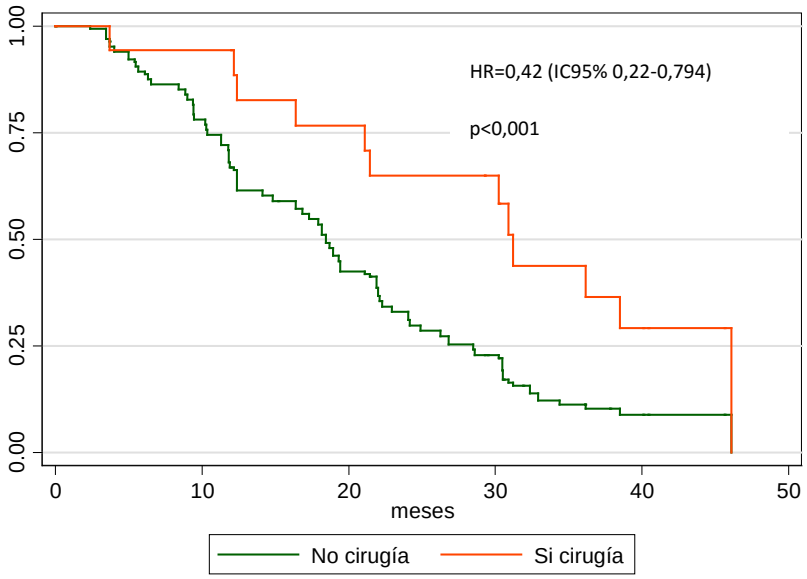

Figura 29. Estimación de SG, por método Kaplan-Meier, en pacientes con cáncer colorrectal avanzado en función si recibieron o no rescate quirúrgico.

En nuestro estudio, el impacto de la adición de un anticuerpo monoclonal al esquema de quimioterapia, en la supervivencia global de los pacientes que recibieron una primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, no fue significativo. La SG alcanzada fue de 17,62 meses, en el subgrupo de pacientes que no lo recibieron, frente a 19,05 meses, en los pacientes que lo llevaron asociado al tratamiento (p=0,678).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Pacientes incluidos: Descriptiva

El número de pacientes reclutados para el trabajo (n=205) satisface el tamaño muestral calculado en relación al objetivo principal planteado. Éste como ya se indicó, ha sido el de caracterizar la farmacocinética poblacional de 5-FU en pacientes con cáncer gastrointestinal, así como analizar la relación de la misma con farmacodinamia, tanto en términos de eficacia, como de toxicidad.

Los trabajos que analizan exclusivamente la farmacocinética de 5-FU, en diversas poblaciones, así como los estudios de optimización posológica de 5-FU publicados hasta la fecha (153, 154, 162, 163, 165-167, 170-172), incluyen entre 20-180 pacientes monitorizados, siendo el publicado por Milano et al. en el año 92 el que más pacientes recoge, que es de 350 (172).

A diferencia de los trabajos realizados hasta la fecha y que se recogen en las referencias bibliográficas anteriores, nuestro estudio incorpora a pacientes con cáncer de páncreas y cáncer gastroesofágico, para los que hasta este momento no se disponía de información farmacocinética poblacional, a excepción de la incluida en las tesis doctorales de los Doctores Garzón y Calvo realizadas en el Departamento de Oncología de la CUN en colaboración con el Servicio de Farmacia.

Además, debe reseñarse que los esquemas de quimioterapia utilizados en los trabajos realizados en pacientes con CCR, no se emplean actualmente a excepción del FOLFOX6 y FOLFIRI utilizados en los trabajos de Kline (166) y Capitain (162). En el resto de los estudios mencionados, el 5-FU fue

administrado bien en infusión semanal de 8h o con los primeros esquemas propuestos por de Gramont (bolus) (173).

Otro aspecto interesante de nuestro trabajo, se refiere a las diferencias existentes en las características de los pacientes incluidos en el mismo, en relación con las de las poblaciones empleadas por otros investigadores. Así, al haber sido reclutados durante la práctica clínica rutinaria y no haberse excluido ningún paciente, a no ser que presentara minusvalía psíquica, la información derivada de nuestros enfermos no ha sufrido las cortapisas propias de los ensayos clínicos u otros trabajos de investigación.

El 92,2% de los pacientes presentaba buen estado general (ECOG 0-1).

Aproximadamente el 70% de los pacientes recogidos en el presente trabajo, recibieron 5-FU como primera línea de tratamiento y todos ellos fueron sujetos de monitorización farmacocinética. Ello refleja, sin lugar a dudas, la confianza del clínico en la utilidad de la farmacocinética clínica como herramienta de ajuste posológico.

Por otro lado, cabe destacar que un porcentaje importante de pacientes (18,1%) se beneficiaron de la monitorización de 5-FU en 3º línea de tratamiento o superior, con el objetivo principal de reducir la tasa de efectos adversos asociados al tratamiento quimioterápico así como la de obtener el máximo beneficio del mismo.

La edad media presentada en nuestra serie fue de 60,3 años, incluyéndose pacientes entre 27 y 87 años. A pesar de que el valor medio es similar al encontrado en la mayor parte de los estudios sobre el tema, nuestra serie incluyó un porcentaje importante de pacientes añosos, con un 8,3% de enfermos con edad superior a 75 años.

La presencia de varones en la muestra fue superior al de mujeres, siendo esta relación de 2,53. Pero aunque en referencia al género, la población no está balanceada, según los datos epidemiológicos publicados por la IARC en base a la incidencia de estos tumores desglosada por sexos, no se espera que este hecho tenga un impacto significativo en los resultados obtenidos. En varones, el cáncer colorrectal y otros tumores gastrointestinales suponen en incidencia un 23,5% , y en mujeres un 23,4% (1).

Por otro lado, llama la atención el elevado número de pacientes obesos incluidos en nuestro trabajo (16,6%), mientras que, en general, en los estudios donde esta población está representada, la cifra media no supera el 8-10%. Tradicionalmente este subgrupo se ha asociado a peores resultados clínicos, con tasas más elevadas de mortalidad por cáncer (174).

El número incluido de pacientes con insuficiencia renal fue limitado. Diecinueve pacientes presentaban un CLcre <60mL/min pero, únicamente 6 de los mismos (3%) tuvieron aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min, recibiendo uno de ellos técnica de depuración extrarrenal (hemodiálisis). Por otro lado, ningún paciente presentó enfermedad hepática, mostrando un 10,2% (21 pacientes) una bilirrubina total basal superior a 2 mg/dL, con una relación GOT/GPT media de 1,8, indicando afectación hepática moderada.

En cuanto al número de líneas recibidas y a la afectación metastásica o no de la enfermedad, la mayor parte de los pacientes de los estudios de monitorización de 5-FU, reciben el tratamiento en 1º línea, bien para enfermedad localmente avanzada (adyuvancia) o bien para enfermedad metastásica. En este segundo grupo, la mayor parte de los enfermos (50-70% según el trabajo consultado) presentan afectación metastásica de localización única.

En nuestro caso el porcentaje de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico ascendió al 79,2% (85 pacientes). En un 45,9% de los mismos la afectación metastásica era múltiple y casi un 10% presentaban enfermedad a nivel peritoneal. El 59,5% de los 85 enfermos recibieron tratamiento en una primera línea, mientras que el 13,92% lo hizo en una 3º línea o posterior.

Analizando los datos de manera global, la población incluida en nuestro trabajo presenta un manejo clínico más complejo y un peor pronóstico que los incorporados en los ensayos clínicos ya que un subgrupo significativo tiene edad avanzada, o bien es obeso, o bien ha recibido múltiples líneas de tratamiento.

Una de las principales limitaciones del trabajo ha sido que, a pesar del elevado número total de pacientes incluidos, la importante heterogeneidad de los mismos ha restringido el tamaño de los subgrupos de análisis. Esta limitación ha afectado principalmente al análisis de la relación entre la farmacocinética del 5-FU y la eficacia del tratamiento.

Otra de las dificultades del trabajo ha sido el seguimiento a largo plazo de los pacientes. Hay que considerar que la mayoría de los pacientes que acuden a la CUN no residen en la comunidad foral y, en muchos casos, el tratamiento durante toda la evolución de la enfermedad no es realizado en nuestro hospital. Esto se ha traducido en una pérdida aproximada del 13% en el seguimiento global de los pacientes, sobre todo en datos de respuesta a tratamiento. La pérdida de pacientes ha sido más acusada entre los pacientes que presentaban un bajo estadio de la enfermedad.

No obstante, se contó con la inestimable ayuda de las enfermeras del área de tumor gastrointestinal que periódicamente contactaban con los pacientes por teléfono o e-mail, lo cual permitió recoger datos de progresión y fallecimiento.

5.2. Extracción y análisis de muestras

Los estudios más recientes de monitorización farmacocinética de 5-FU utilizan para la determinación de la Cps del citostático el kit comercial OnDose® de Myriad Genetic Laboratories (162, 166, 167).

Según la información comercial, para la estimación del ABC de 5-FU es necesario un único valor de concentración que debe ser obtenido entre las 14h y 44h tras inicio de infusión de 5-FU, una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario. El ABC de 5-FU se obtiene multiplicando la Cps hallada por la duración de la perfusión continua.

Esta estrategia, aunque teóricamente válida, implica un elevado riesgo de imprecisión en el cálculo del aclaramiento del fármaco ya que no considera la oscilación que el ritmo circadiano impone en la farmacocinética del 5-FU, así como en el error inherente al proceso de administración, a la técnica analítica y al procedimiento de extracción de la muestra.

En nuestro trabajo se programó, de acuerdo al protocolo aprobado en la Unidad de Farmacocinética Clínica (UFC), la extracción de dos muestras por cada ciclo de tratamiento, determinándose la Cps de 5-FU por HPLC de acuerdo a una técnica desarrollada y validada en la unidad (169). Posteriormente estos datos de Cps obtenidos se emplean para la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales de 5-FU (ABC, CL, Vd y $t_{1/2}$)

mediante metodología bayesiana utilizando como información farmacocinética poblacional la derivada del modelo farmacocinético monocompartimental con cinética de eliminación lineal ya descrito en el capítulo de pacientes, material métodos.

Se ha considerado suficiente disponer de dos muestras plasmáticas por paciente, a tiempos intermedios durante la administración, ya que permiten por un lado la estimación correcta de la variabilidad intra-paciente, a la par reducen los problemas asociados a múltiples venipunturas en el paciente y costes excesivos.

Desde los años 60, se han desarrollado y validado varios modelos farmacocinéticos predictivos para 5-FU, tanto cuando se utiliza éste en bolus como en perfusión prolongada.

Inicialmente los datos de concentración plasmática se ajustaron a un modelo mono o bi-compartimental abierto, con eliminación lineal desde el compartimento central (175-177). Sin embargo, pronto se descubrió que el 5-FU mostraba una cinética no lineal dosis dependiente con importante variabilidad intra e interindividual. Por ello, posteriormente fueron desarrollados y validados algunos modelos farmacocinéticos de 5-FU más complejos que incorporaban la cinética no lineal de Michaelis-Menten (26, 178-180) en la eliminación desde el compartimento central.

En el año 2000, en la UFC y como parte de un proyecto de investigación financiado por la Comunidad Foral de Navarra, se desarrolló un modelo farmacocinético para el 5-FU a partir la información derivada de una metodología de amplio muestreo en pacientes diagnosticados de CCR y de cáncer biliopancreático. Aunque inicialmente se probó tanto el modelo lineal

como no lineal de 5-FU, se descartó el segundo al no encontrarse diferencias significativas en los criterios de selección del modelo y dada la simplicidad del lineal. Además, para el presente trabajo se consideró que era el mejor modelo a utilizar ya que los pacientes incluidos iban a recibir esquemas de 5-FU que a las dosis y tiempos de infusión utilizados reducían la probabilidad de fenómenos de saturación en el aclaramiento y, por tanto, la frecuencia de comportamiento no lineal.

5.3. Estimación de parámetros farmacocinéticos de 5-FU

5.3.1. Parámetros farmacocinéticos de 5-FU en función de protocolo de quimioterapia administrado

Los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para 5-FU así como sus valores medios, medianas y la variabilidad asociada, fueron muy similares a los descritos por otros autores.

Este hecho sigue la línea conceptual expresada por otros investigadores que afirman que no hay evidencias que sugieran que los diferentes fármacos antineoplásicos con capacidad de combinarse con el 5-FU induzcan interacciones farmacocinéticas con éste (181, 182).

Del mismo modo, en nuestro trabajo no se encontraron diferencias significativas en la farmacocinética de 5-FU en función del protocolo de quimioterapia administrado. La combinación de 5-FU con anticuerpos monoclonales no tuvo, asimismo, impacto en la farmacocinética de la fluoropirimidina.

Sin embargo, se sabe que la no linealidad en la farmacocinética del 5-FU se debe a la saturación de la actividad metabólica de la DPD, y por tanto que la velocidad de administración, al igual que las dosis empleadas, condicionan el aclaramiento del citostático, entre otros factores.

Por ello, no extrañan algunos de los resultados obtenidos como la reducción en el aclaramiento observada en algunos pacientes a los que se les incrementó la dosis en el segundo ciclo.

Asimismo, se encontró una relación inversa entre la concentración máxima (Cmax) alcanzada tras el fin de la infusión corta (ICt) de 5-FU y el aclaramiento total del agente citostático en los esquemas, como FOLFOX y FOLFIRI, que combinan las dos modalidades de administración (ICt + PC).

El único estudio que estudia esta cuestión, es el publicado por Tamura et. al en 2011 (183). Este grupo de investigadores estudiaron, en pacientes con mCCR, el impacto de la administración de una dosis de 500mg/m^2 de 5-FU por vía IV previo al inicio de tratamiento con tegafur (profármaco oral de 5-FU) en la exposición al citostático. El ABC_{48h} de 5- FU fue significativamente menor en los pacientes que no recibieron el bolus de 5-FU.

En esta misma línea, en el último congreso de la asociación internacional de monitorización farmacoterapéutica (IATDM, 2015) el mismo grupo de investigadores japoneses presentó un trabajo demostrando que la administración de un bolus de 5-FU previo a la administración de tegafur, aumentaba significativamente las concentraciones plasmáticas del citostático respecto a las concentraciones encontradas en los pacientes que no recibían bolus (184). Asimismo, para clarificar el mecanismo de acción subyacente a la limitación en el aclaramiento, realizaron paralelamente un estudio en ratas

comprobando la saturación metabólica de la DPD como consecuencia de la administración del bolus.

Los resultados obtenidos se apoyan en la farmacocinética no lineal dosis dependiente de 5-FU descrita por varios autores (185, 186), que encuentran concentraciones plasmáticas desproporcionadas del antineoplásico tras realizar un escalado de dosis, cuando éste se administra en forma de bolus. Asumiendo esta no linealidad, puede suponerse del mismo modo, que concentraciones máximas elevadas tras la infusión corta de 5-FU, pueden traducirse en una saturación de la DPD, y por tanto en un CL más limitado de 5-FU durante la perfusión continua.

En nuestro trabajo, la asociación entre Cmax y CL de 5-FU es muy significativa, explicando el 50,54% de variabilidad de este parámetro. Por otro lado, se observó que cuando la Cmax alcanzada al fin de infusión supera los 8 mcg/mL, el CL del citostático se reduce en un 35%.

Por otro lado, en nuestra serie, la diferencia entre la Cps de 5-FU de regímenes con y sin infusión corta no fue significativa, lo que indica también la importancia de la dosis de la infusión continua y el alcance de la individualización posológica para reducir o anular las consecuencias derivadas de un menor volumen de distribución en los pacientes.

5.3.2. Variabilidad intraindividual en las concentraciones plasmáticas de 5-FU

Estudios recientes han demostrado que la administración de agentes citostáticos tiene un "momento óptimo", en función de los ritmos biológicos. Administrar el tratamiento coincidiendo con ese instante aumenta, por un lado, la eficacia y por otro, reduce los efectos adversos asociados al mismo.

Se ha demostrado una variabilidad circadiana en las concentraciones plasmáticas de 5-FU en relación inversa a la actividad de DPD en estudios en los que se ha administrado el antineoplásico en perfusión prolongada. Este hecho, puede explicar parte de la variabilidad observada en las concentraciones plasmáticas del antineoplásico, en función de la hora de extracción de la muestra durante el ciclo de tratamiento (143, 187).

Asimismo, varios estudios clínicos han evaluado el impacto de la variación circadiana en las concentraciones plasmáticas de 5-FU durante su administración en perfusión continua, mostrando resultados conflictivos. Algunos autores no han encontrado asociación entre ambas variables (188, 189), mientras que los que sí las han encontrado no coinciden en la hora de consecución de los picos máximos y mínimos de actividad enzimática (143, 190, 191).

No obstante, a pesar de las discrepancias observadas y en base tanto a estudios fase I y II como a ensayos fase III, los datos disponibles sugieren que la actividad máxima de DPD y, en consecuencia, las menores concentraciones de 5-FU, se obtienen durante la fase de reposo.

En nuestro trabajo, los ciclos de tratamiento se iniciaron entre las 8 y las 12h en el 86,6% de los casos. Se observó una variabilidad en las concentraciones plasmáticas del citostático obtenidas durante la infusión prolongada entre el 5 y 12%.

Las concentraciones más bajas se obtuvieron con la primera extracción, coincidiendo teóricamente con la mayor actividad de DPD, que un 57% de los casos se produjo entre las 22 y las 6h.

Este fenómeno se repitió con independencia del esquema de tratamiento recibido, aunque la diferencia hallada en las concentraciones plasmáticas de 5-FU durante la infusión es estadísticamente significativa en FOLFOX y FOLFOXIRI. En número de ciclos monitorizados de D-FOLFOX, FLOT y FOLFIRI es relativamente bajo (6, 13 y 78 respectivamente) y la variabilidad en las concentraciones plasmáticas tan alta que no permite la significación estadística.

Por otro lado, el diseño de nuestro estudio no ha permitido evaluar el ritmo circadiano como fuente de variabilidad en las concentraciones plasmáticas de 5-FU durante la infusión continua. De forma general, los estudios que evalúan la variabilidad circadiana de 5-FU, realizan extracciones cada 2-3h durante toda la duración de la perfusión y, mediante el test de Cosinor, evalúan la diferencia entre el valor máximo y mínimo de concentración. Esta diferencia oscila entre el 40 y el 88%, en función del estudio.

Tampoco pudo evaluarse, debido fundamentalmente a la dispersión de horarios de administración, si el ritmo circadiano influyó en la tolerancia o en la eficacia del tratamiento.

5.3.3. Evolución de los parámetros farmacocinéticos de 5-FU a lo largo de los ciclos de tratamiento

Debido al limitado número de pacientes monitorizados tras 2º ciclo, sólo pudo evaluarse la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos de 5-FU tras el 1º y 2º ciclo de tratamiento, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los mismos, a excepción de en las encontradas en la Cps y el ABC de 5-FU, asociadas en su mayoría a la optimización posológica realizada con el objetivo de alcanzar la diana terapéutica establecida.

En este sentido, algunos autores han señalado una disminución del CL de 5-FU a lo largo de los ciclos del tratamiento de quimioterapia respecto al valor inicial (151).

A pesar de que los datos no han sido presentados en este trabajo, en la UFC se tiene un registro de todos los pacientes monitorizados en la unidad desde 2002. Se dispone de datos farmacocinéticos individuales, estimados en pacientes que han sido monitorizados en varias de las líneas de tratamiento que han recibido durante su enfermedad. Habitualmente, en estos pacientes, la farmacocinética de 5-FU se mantiene sin diferencias significativas, a excepción de aquellos pacientes que hayan sufrido cambios importantes, que justifiquen la modificación del comportamiento cinético del citostático (aumento o pérdida importante de peso, alteración en pruebas de función hepática y/o renal, presencia de interacciones, etc.).

5.4. Análisis PK/PD de 5-FU

5.4.1. Relación entre variables antropométricas y demográficas con los parámetros farmacocinéticos 5-FU

A menudo, la dosificación de los agentes antineoplásicos, y de otros fármacos en general, se realiza atendiendo a variables antropométricas, bien sea el peso o la superficie corporal (SC). Esta práctica se justifica en la creencia de que existe una relación fundada entre estas variables y alguno de los parámetros farmacocinéticos, de ahí que sea obligado analizar esta relación.

En nuestro trabajo, se observó una asociación significativa aunque débil ($R=0,1286$; $p<0,001$) entre la superficie corporal y el aclaramiento de 5-FU.

Este hecho contrasta con los resultados obtenidos por los dos principales grupos europeos de investigación sobre 5-FU. El grupo francés de Angers, liderado por Gamelin, documentó una falta de asociación entre ambos parámetros, tras estudiar dicha relación en 81 pacientes con mCRC (153, 192). Resultados similares fueron presentados por el grupo de Niza comandado por Milano, quienes estudiaron esta asociación en 380 pacientes con CCyC en 2001 (116).

Otro aspecto importante a considerar es la gran controversia que existe, hoy en día, sobre la dosificación de citostáticos en pacientes obesos, ya que hay quién plantea que las elevadas dosis resultantes de multiplicar el peso o SC de estos pacientes por la dosis estándar implican mayor riesgo de toxicidad y quién defiende que el empleo del peso ideal o de estrategias de limitación de dosis como el uso de una SC máxima de 2 m^2 supone un riesgo de

infradosificación con la consecuente repercusión negativa en la evolución del paciente.

El 16,6% de los pacientes incluidos en nuestro estudio eran obesos, encontrándose en este subgrupo un CL de 5-FU significativamente superior al estimado para pacientes no obesos (218 versus 188L/h; p=0,001).

Sin embargo, cuando el CL se normaliza por el peso corporal, se invierten los resultados, con un valor del CL en pacientes obesos significativamente menor que el de los pacientes con normopeso (2,39 versus 2,68L/Kg*h).

Ello se puede explicar si tenemos en cuenta que el factor antropométrico que fundamentalmente impacta en el CL de 5-FU es la dimensión corporal, siendo las variables del peso y la superficie corporal presunciones simplistas del tamaño corporal.

En nuestro grupo de pacientes obesos, el rango de pesos encontrados oscila entre 68 y 127 Kg, mientras que en el grupo de pacientes con normopeso estos fluctúan entre 50 y 76,5Kg, existiendo un solapamiento entre ambos rangos. Por otro lado, debe considerarse que el incremento esperado en el valor de aclaramiento.

Generalmente, los estudios realizados que integran información farmacocinética de 5-FU, aunque en ocasiones incorporan algún sujeto obeso, no analizan si la disposición de este agente citostático es distinta o no en este subgrupo. Por otra parte, no existe en la bibliografía, hasta la fecha, ningún estudio que evalúe el impacto de la obesidad en la farmacocinética de 5-FU, a excepción publicado por Gusella et al. en el año 2002 (193). Este grupo evalúa la correlación entre distintos parámetros antropométricos (peso total, peso magro, peso seco y agua corporal total) con el aclaramiento y volumen de

distribución de 5-FU. Los datos obtenidos por estos investigadores sugieren, tal y como se ha comentado previamente, que el metabolismo de esta fluoropirimidina, aunque se produce en mayor medida a nivel hepático, tiene lugar también en otros tejidos y que por ello, posiblemente el peso magro puede ser mejor parámetro para su dosificación que la superficie corporal.

En nuestro estudio, el grupo de pacientes obesos es a su vez muy heterogéneo, ya que 6 (16,7 %) de los 36 pacientes que lo integran tenía un IMC>35 Kg/m^2 (5 pacientes con Obesidad grado II y 1 paciente con obesidad mórbida). Son necesarios más estudios, con un grupo mayor de pacientes obesos, que valoren este aspecto y permitan establecer conclusiones más robustas.

Aunque los datos disponibles en la literatura son escasos, las guías de práctica clínica sugieren utilizar el peso actual para el cálculo de dosis de antineoplásicos en pacientes con bajo peso (IMC<18,5). No obstante, otros factores como el estado general y la función orgánica deben tenerse en cuenta a la hora de la dosificación de los fármacos citostáticos.

En nuestro estudio, el aclaramiento de 5-FU en este subgrupo fue significativamente menor que en los pacientes con normopeso (139 versus 193L/h; $p < 0,001$). Ahora bien, hay que considerar que sólo 5 pacientes de los 205 incluidos (2,44%) en el estudio presentaban esta característica, lo que limita la extrapolación de estos resultados.

Respecto a los datos de nuestro estudio acerca de la influencia de las variables demográficas sexo y edad sobre la farmacocinética del 5-FU, hay que decir que el valor de CL en el sexo femenino fue inferior al de los varones (163 vs 197L/h; $p<0,01$).

Como ocurre con otros aspectos, en relación a la disposición de este citostático, existe una gran controversia en la literatura científica sobre la relación entre el sexo y el aclaramiento de 5-FU.

Por un lado, algunos investigadores no han encontrado asociación significativa entre el sexo y el CL de 5-FU (114, 194). Otros, sin embargo, han observado una mayor actividad de DPD a nivel hepático en mujeres que en varones, hecho que se traduce en un mayor CL de 5-FU en aquéllas (195). Justo en sentido opuesto, otros grupos de investigadores han encontrado que el CL del citostático era mayor en varones que en mujeres (172, 196)

En nuestro trabajo y, en relación con los datos anteriormente expuestos, la diferencia de CL entre sexo deja de ser significativa cuando este se normaliza por peso (2,63 en mujeres y 2,65L/Kg*h en varones), sugiriendo una vez más, que más que el sexo, es la dimensión corporal la que tiene impacto en la farmacocinética de 5-FU. En nuestro estudio las mujeres tenían un peso medio (62,6 Kg ± 11,3), inferior al encontrado en varones (77,37Kg ± 13,25), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativamente debido, probablemente, al limitado tamaño muestral en el subgrupo de mujeres.

El hecho de que la edad puede afectar a la farmacocinética de ciertos fármacos es de sobra conocido. Existen ciertos procesos fisiológicos que se modifican con la edad, pudiendo verse alterada considerablemente la farmacocinética de determinados fármacos (197).

Al igual que ocurre con el sexo, existen resultados controvertidos sobre la influencia de la edad avanzada en la farmacocinética de 5-FU.

Milano et. al estudiaron la influencia de la edad en el aclaramiento de 5-FU en 308 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, con edades entre

25 y 91 años, sin hallar relación significativa entre ambas variables (172). Unos años más tarde, este mismo grupo correlacionó significativamente la edad con el CL de 5-FU (R=0,136) (194).

Siguiendo esta misma línea de trabajo, Duffour et al. llevaron a cabo un estudio en 2010 en 103 pacientes con mCCR (198). Subdividieron a los pacientes en dos grupos, en función de la edad (menores y mayores de 65 años), y estudiaron el comportamiento farmacocinético de 5-FU en ambos grupos. El subgrupo de edad avanzada incluyó enfermos entre 65 y 80 años (media de edad 70 años). Estos investigadores no encontraron diferencias en el CL en función de la edad (250L/h para los más jóvenes versus 243 L/h; p=0,374) y tampoco las hallaron en el resto de parámetros farmacocinéticos evaluados (Vd y $t_{1/2}$).

En nuestro trabajo, se observó una asociación negativa aunque débil entre la edad y el CL de 5-FU (R=0,0242), encontrándose un valor significativamente inferior en pacientes mayores de 75 años (172 L/h versus 192L/h; p<0,05).

Se exploraron todos los posibles factores de confusión (peso, IMC y SC) encontrándose diferencias únicamente en la SC (1,83 para el grupo de pacientes más jóvenes y 1,65 para el grupo de pacientes de edad avanzada (p=0,03). No obstante, al normalizar el aclaramiento por superficie corporal, la diferencia se mantiene significativa (106 L/Kg*h versus 98 L/Kg*h).

A pesar de la significación estadística obtenida, la repercusión clínica de la diferencia encontrada es dudosa ya que, valores similares a los descritos en esta población, se observan normalmente en pacientes con edad inferior.

Por otro lado, los diferentes resultados encontrados en nuestro trabajo respecto a los disponibles en la bibliografía puedan explicarse en parte, por la

diferencia en las poblaciones estudiadas. El punto de corte establecido en nuestro trabajo es de 75 años frente a la edad 65 años utilizada en los trabajos previamente mencionados. En el estudio de Milano, únicamente un 6,7% de los pacientes superaban los 70 años, a pesar de incluir enfermos hasta 91 años. En nuestro caso, un 8,3% de los pacientes superaba los 75 años. Del mismo modo en el estudio presentado por Duffour la edad media en el grupo de pacientes mayores de 65 años era 70 años.

5.4.2. Relación entre las variables clínico-patológicas y los parámetros farmacocinéticos de 5-FU

Tras la administración de 5-FU, más del 80% de la dosis es catabolizada por la enzima DPD, fundamentalmente a nivel hepático. Es lógico suponer que la disfunción hepática podría alterar, por tanto, su comportamiento farmacocinético.

Hay pocos estudios que valoren los parámetros farmacocinéticos de 5-FU en pacientes con disfunción hepática; aunque sí se ha demostrado un incremento de la vida media y del ABC de 5-FU cuando existe alteración funcional severa (199). Sin embargo, no existen pautas específicas de ajuste de dosis de 5-FU en pacientes con insuficiencia hepática.

En este sentido, algunas sociedades científicas han elaborado y consensuado sus propias especificaciones, en base a la limitada bibliografía científica disponible. Así por ejemplo, *The North London Cancer Network* en sus guías de práctica clínica de 2009, recomiendan una reducción en la dosis de 5-FU del 25-50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave, definida ésta como un valor de bilirrubina total superior a 5mg/dL y un valor de GOT superior a 180 U/L.

En todos los pacientes incluidos en el estudio se evalúo la funcionalidad hepática a través del análisis de las enzimas hepáticas (BT, GOT, GPT, γ-GTP y FA). No obstante, en nuestro estudio, la mayoría de pacientes no presentaba disfunción orgánica, o ésta era leve, hecho que ha podido contribuir a la débil asociación encontrada entre el daño hepático y el CL de 5-FU. Únicamente un paciente presentaba un valor de bilirrubina total superior a 5mg/dL con valores de transaminasas elevados, en torno a 200UI/L. Se trataba de un paciente varón de 35 años, con afectación metastásica importante, que presentó un valor de aclaramiento de 5-FU normal (215L/h).

Únicamente se encontró correlación estadísticamente significativa, aunque débil, entre los niveles de FA (Rho= -0,12; p=0,032) y GOT (Rho =-0,11; p=0,044) con el CL de 5-FU.

Este dato corrobora lo publicado por otros autores y enfatiza la necesidad de evaluar prospectivamente el beneficio de reducción de 5-FU en pacientes con insuficiencia hepática (194, 200).

La presencia de metástasis hepáticas no condiciona el metabolismo de 5-FU en nuestro estudio. Este dato coincide con lo publicado recientemente por van Staveren et al. (2015) en un estudio llevado a cabo en 24 pacientes con CCR, el 50% de ellos con enfermedad metastásica. En este trabajo se evaluó la actividad de DPD mediante la medición de concentraciones plasmáticas de U y UH2 tras la administración de una dosis de uracilo oral en todos los pacientes, no observándose diferencias en la actividad de DPD entre los pacientes que presentaban afectación metastásica a nivel hepático y los que no (201).

Por otro lado, únicamente un 10% de la dosis de 5-FU es eliminada inalterada por vía renal, no recomendándose ajuste de dosis en pacientes con deterioro leve/moderado de la función renal.

En nuestro trabajo, se observó una relación significativa entre el CLcre y el CL de 5-FU. Del mismo modo, O´Donell et al. observaron una relación lineal significativa entre el CL de 5-FU y el CLcre en pacientes con insuficiencia renal (CL<50mL/min) (202). No obstante, a pesar del menor CL de 5-FU encontrado en estos pacientes, este grupo no pudo demostrar una mayor incidencia de efectos adversos.

En nuestro estudio, únicamente 6 pacientes presentaban insuficiencia renal, definida como un CLcre inferior a 50mL/min. El pequeño tamaño muestral de este subgrupo, hizo que la caracterización del comportamiento farmacocinético de 5-FU en estos pacientes, en relación a aquéllos que tenían una función renal normal, no pusiese ser estudiado.

5.4.3. Influencia de DPD en farmacocinética de 5-FU

Otro de los aspectos analizados en el trabajo fue la influencia de la actividad de DPD en la farmacocinética de 5-FU, utilizándose como marcador subrogado de actividad enzimática la relación UH2/U, previo al inicio del tratamiento.

En la literatura científica, existe una elevada variabilidad en los valores basales de pirimidinas endógenas obtenidos tanto en voluntarios sanos como en pacientes con CCR. Algunos de estos resultados se muestran en la figura 30, tomada del trabajo de Sintonen el al. publicado en 2014 (126).

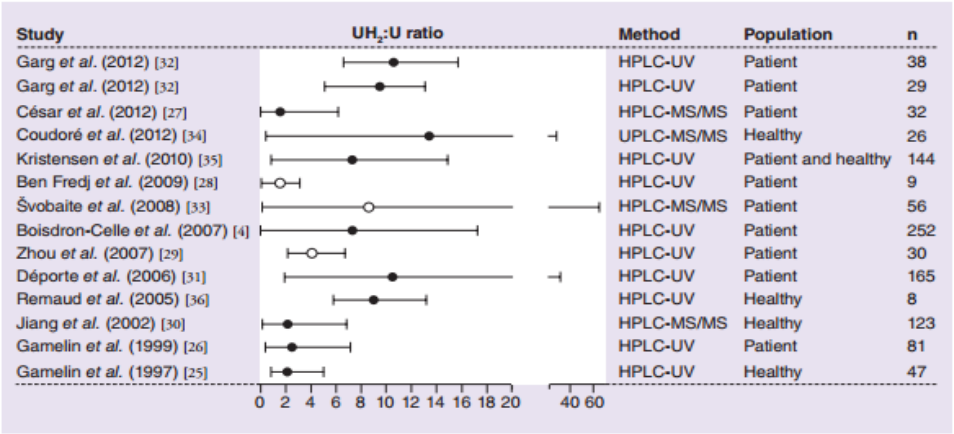

Figure 1. Reported ranges of 5,6-dihydrouracil:uracil ratios in previous studies. The previous studies are [4,25–36]. The median or the mean is indicated as black or white circle, respectively.
MS/MS: Tandem mass spectrometry; UH_2:U: 5,6-dihydrouracil:uracil; UV: Ultraviolet.

Figura 30. Rango de valores del ratio UH2/U descritos en estudios científicos

Entre las posibles fuentes de variabilidad, se han propuesto la diversidad de técnicas analíticas empleadas para su determinación (HPLC versus LC-MS/MS), el tamaño muestral, diferencias en hábitos dietéticos y raza de los sujetos incluidos en el análisis o incluso factores epigenéticos, como, por ejemplo, una metilación en la región promotora de DPD, la cual se asocia a una desregulación de la actividad de DPYD en estudios in vitro (203). Otros factores que se han descrito como influyentes en la relación de pirimidinas endógenas son, el ritmo circadiano y la hora de extracción de la muestra.

En este sentido, algunos autores sugieren que la obtención del valor basal de pirimidinas, previo al inicio del tratamiento, muestra un estado no saturado de DPD que no refleja adecuadamente la actividad de esta enzima (126). De hecho, este grupo encuentra una mejor asociación entre la actividad de DPD y los valores de pirimidinas endógenas medidos entre 15 y 45 min después del inicio de la infusión de 5-FU.

No obstante, en la mayoría de trabajos que analizan estos biomarcadores, la extracción de la muestra se realiza previa al inicio del tratamiento con 5-FU.

En nuestro trabajo, todas las muestras se extrajeron entre las 6h y las 7h, con objeto de minimizar la influencia del ritmo circadiano en la actividad de la DPD. La mediana de la relación UH2/U presentada por nuestros pacientes fue de 7,12 (rango entre 2,8 y 28,1), mostrando una elevada variabilidad interindividual (44,48%).

Estos datos coinciden con los descritos en algunos de los trabajos anteriormente citados, especialmente en aquellos estudios en los que el número de pacientes es más elevado, y en los que, la técnica analítica empleada para la determinación de pirimidinas endógenas es la misma que en nuestro trabajo (HPLC-UV) (23, 125).

Por otro lado, en el trabajo publicado por Déporte et al. en 2006, que incluyó 165 pacientes, a pesar de que la mediana de UH2/U obtenida (en torno a 10) fue ligeramente superior a la encontrada en nuestro trabajo, los valores obtenidos mostraron un comportamiento similar a lo descrito en nuestro estudio, con una gran variabilidad interindividual con un (rango de valores de UH2/U de 2 a 40) (204).

Por otro lado, y en concordancia con otros trabajos publicados (205), los valores de uracilo basales en nuestra población fueron mayores en mujeres que en varones (12,3 vs 11,6ng/mL; p=0,357), siendo la mediana de la relación UH2/U similar en ambos sexos.

En nuestro estudio, no se encontró una asociación significativa entre el ratio UH2/U y el CL de 5-FU (R=0,144; p=0,512). De la misma manera, tampoco se

observó relación entre los valores de uracilo ni de dihidrouracilo con este parámetro farmacocinético (p>0,05).

En este sentido, la mayoría de estudios publicados que muestran una relación significativa entre ambos parámetros, lo hacen para valores reducidos de UH2/U (122, 126).

A pesar de la elevada variabilidad que existe en la literatura acerca del punto de corte, tal como se ha comentado en la sección 1.3.4.3, de manera general, se acepta que valores de UH2/U ratio inferiores a 2,5-3, están asociados con un mayor riesgo de toxicidad grave (grado III-IV) por 5-FU, debido a deficiencias en la actividad de la enzima DPD (121-123, 125).

Por tanto, la falta de asociación obtenida en nuestro trabajo puede deberse a que el valor mínimo de UH2/U encontrado en nuestros pacientes fue superior al establecido como crítico. De hecho, al estudiar la relación entre el valor de UH2/U y la exposición a 5-FU tras el primer ciclo de tratamiento en nuestros pacientes, se observa una cierta tendencia a la significación estadística (R=0,0187; p=0,060) para valores de UH2/U ratio inferiores a 6.

Dos pacientes, que recibieron FOLFOX, experimentaron toxicidad grave atribuible al 5-FU, siendo ésta: diarrea grado IV, mucositis grado III y neutropenia grado III y IV. La relación UH2/U estimada en estos pacientes fue de 1,23 y 0,89 y se correspondió, respectivamente, con un ABC de 47,25 y 62,8 mg*h/L. El paciente de mayor ABC falleció como consecuencia de la toxicidad derivada del ciclo. En los cálculos generales se ha excluido a estos dos pacientes, debido al importante déficit funcional de la DPD que expresaron, que les hizo comportarse como outliers en la muestra total.

Por otro lado, en nuestro trabajo 4 pacientes presentaron un CL de 5-FU muy reducido (definido como inferior a 100L/h) y, en consecuencia, una alta exposición al citostático (ABC 5-FU >35mg*h/mL). En ellos, sin embargo, el valor de pirimidinas endógenas fue normal (ratio UH2/U 7,36 versus 12 para pacientes con un valor de aclaramiento mayor; p=0,09).

Resultados similares a los nuestros se han descrito en otros estudios científicos, presentando casos de pacientes con toxicidad grave para 5-FU (incluso letal) con valores de UH2/U normales (119).

Por tanto, a pesar de que la determinación de pirimidinas endógenas parece tener cierta utilidad para la detección de pacientes con alto riesgo de presentar toxicidad, la amplia variabilidad interindividual que presentan sus valores, así la baja sensibilidad del test, hace que esta estrategia no sea utilizada rutinariamente en la práctica clínica.

5.5. Ajuste posológico de 5-FU

5-FU viene siendo utilizado en la práctica clínica oncológica desde principios de la década de los 60, incluido en múltiples esquemas de tratamiento para una gran variedad de tumores sólidos.

Sin embargo, a pesar de la elevada experiencia en el manejo de este fármaco, muchos pacientes continúan recibiendo dosis subóptimas del mismo, debido fundamentalmente a la estrategia actual de dosificación en base a SC (206-208).

En nuestro trabajo, tras dosificación inicial de 5-FU en función de datos de SC, únicamente un 23,9% de los pacientes alcanzaron el rango terapéutico propuesto, con un 39,5% de los pacientes infradosificados.

Estos valores coinciden con lo publicado por otros grupos, que sitúan entre el 20% y el 30% el porcentaje de pacientes en rango adecuado, con un 40-60% de pacientes infradosificados.

Debe tenerse en cuenta que el ABC objetivo propuesta en nuestro trabajo difiere ligeramente de la habitualmente buscada en estos estudios, generalmente 20-25 mcg*h/mL (148, 151, 162).

La elección del rango diana de ABC de 5-FU en nuestro trabajo, entre 25-30mcg*h/mL, se apoya básicamente en la práctica clínica tras más de 10 años de monitorización farmacoterapéutica de este citostático y, fundamentalmente, en el argumento conocido de que, a mayor exposición mayor efecto antitumoral se obtiene.

De hecho, si se alcanzaba una exposición a 5-FU entre 30-35 mcg*h/mL y la tolerancia al tratamiento era adecuada, la dosis no era modificada.

A modo de ejemplo, si un paciente concreto tolera bien una exposición de 5-FU de 33 mcg*h/mL, ¿por qué restarle beneficio? Es conocido que el rango terapéutico es un intervalo de probabilidad y que, como tal, no incluye ni el 0 ni el 100.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que el área diana de 5-FU buscada en la mayoría de ensayos fue propuesta en base al análisis PK-PD realizado en pacientes con CCR que recibían 5-FU como parte de regímenes en los que el citostático era administrado semanalmente como infusión de 8h (209). Como ya se ha comentado en la sección 1.3.4.2, la tolerabilidad de estos esquemas, es menor que la asociada a los actuales esquemas terapéuticos, utilizados para el tratamiento de esta patología, en los que 5-FU se administra en perfusión continua. De hecho, en tumores de cabeza de cuello, donde 5-FU se

administra de manera continua durante 5 días, el ABC objetivo de 5-FU, propuesta por Di Paolo, como diana terapéutica en este tipo de tumores fue de 20-30 mcg*h/mL (163).

Además, estudios más recientes que evalúan el impacto de la monitorización farmacocinética de 5-FU en la toxicidad y eficacia del tratamiento y que utilizan protocolos actuales de 5-FU (FOLFOX6, FOLFIRI) ya sugieren incrementar el límite superior de ABC de 5-FU de 25 a 30 mcg*h/mL, con el objetivo de incrementar la eficacia del tratamiento debido a la buena tolerancia presentada por los pacientes en este rango de exposición (167).

En relación al porcentaje de pacientes con ABC de 5-FU supraterapéuticas, en nuestro estudio este fue relativamente alto (37,5%), con un 9,2% de los pacientes con un ABC superior a 40 mg*h/L, comparado con el 10-20%, que es habitual encontrar descrito en la literatura.

En este sentido, son muy pocos los trabajos publicados que monitorizan el ABC de 5-FU cuando éste está incluido en protocolos de tratamiento en los que se administra de forma mixta, infusión corta seguido de perfusión continua, como FOLFOX o FOLFIRI (148, 162, 165, 167) .

En todos ellos, utilizan para la medición de las concentraciones de 5-FU el kit comercial OnDose® de Myriad Genetic Laboratories. Para el cálculo del ABC de 5-FU únicamente utiliza el valor de la concentración obtenida y la duración de la perfusión prolongada, no teniendo en cuenta el valor de ABC que aporta la infusión corta de 5-FU, asociado a los protocolos FOLFOX y FOLFIRI.

Este hecho, sumado a la diferente técnica analítica empleada para medir las concentraciones de 5-FU, ha podido contribuir a las diferencias en el porcentaje de pacientes con ABC altas.

Respecto a las modificaciones de dosis efectuadas tras primera monitorización de 5-FU, Gamelin et al en 2008 publicaron un algoritmo de actuación para guiar a los oncólogos en el cambio de dosis (154). Este algoritmo incluye aumentos de dosis por ciclo de hasta un 50-70% en función del ABC de 5-FU obtenida.

En nuestro estudio, sin embargo, se tomó una actitud más conservadora ajustándose las dosis individualmente para cada paciente en base a los parámetros farmacocinéticos estimados. La media de incremento por ciclo fue del 14,4% (10,3-21,2%), no superándose en ningún caso el 30% de variación, para evitar una posible saturación del metabolismo de 5-FU y en consecuencia, un aumento desproporcionado del ABC alcanzada.

No obstante un 23,7% de los pacientes necesitaron incrementos sucesivos en la dosis del citostático con variaciones totales respecto a la dosis inicial del 60-80%.

Valores similares fueron obtenidos por Kaldate et al. en un estudio llevado a cabo en EEUU en 84 pacientes con CCR que recibieron 5-FU dentro del esquema FOLFOX6, en el año 2012 (165). El aumento medio de dosis efectuado por ciclo fue de 268 mg/m^2, hecho que supone una variación media del 11% de la dosis.

Por otro lado, cabe destacar que en nuestro trabajo no sólo se realizaron modificaciones de dosis en la perfusión prolongada, sino que también se hicieron sobre la dosis de la infusión corta de 5-FU.

La mayoría de las modificaciones efectuadas en el primer ciclo tenían por objetivo facilitar la preparación de 5-FU y minimizar los posibles errores de la misma. En ciclos posteriores, a pesar de que no se ha establecido un valor de

Cmax diana, el objetivo principal fue alcanzar concentraciones en torno a 6-8 mcg/mL. Para valores superiores, se observó por un lado una reducción en el CL de 5-FU (sección 4.3.1) y por otro lado una mayor incidencia de plaquetopenia grave (sección 4.6.1.2).

Respecto a las ventajas de la monitorización farmacocinética de 5-FU podemos destacar que ésta, aumenta la probabilidad de alcanzar la diana terapéutica, así como reduce la probabilidad de infradosificación (OR 1,87 IC95% 1,22-2,88; $p<0,05$) aumentando por tanto la probabilidad de obtener beneficio terapéutico. Este efecto se produce independientemente del esquema utilizado y de la localización del tumor primario.

Los datos obtenidos en nuestro trabajo van en la línea de los publicados en otros trabajos. En este sentido Patel el al. (2014) demostraron que con la monitorización de concentraciones plasmáticas de 5-FU puede reducirse hasta en un 80% el número de pacientes con exposiciones subóptimas al citostático (167).

Por otro lado, la monitorización farmacocinética de 5-FU reduce la variabilidad observada en las concentraciones plasmáticas de 5-FU tras dosificación del fármaco en base a datos de SC. De una variabilidad interindividual del 44,8% encontrada en el primer ciclo de tratamiento, se pasa a un 23,3% tras optimización posológica.

5.6. Relación PK/PD de 5-FU

Los beneficios de la monitorización farmacocinética de 5-FU en términos de mejora de tanto la eficacia como la tolerabilidad han sido claramente demostrados en pacientes con CCR (116, 154, 156, 162-164, 166, 170, 192) como de CyC (163, 170).

5.6.1. Relación entre exposición a 5-FU (ABC) y toxicidad

La seguridad del tratamiento quimioterápico constituye una de las principales preocupaciones en la práctica oncológica. En nuestra serie, la incidencia de toxicidad grave asociada al tratamiento con 5-FU fue relativamente baja (20,7%), correspondiendo a un 23,15% de los ciclos monitorizados.

Es importante destacar que a pesar de que la exposición a 5-FU en nuestro estudio fue superior (ABC 5-FU diana 25-30 mcg*h/mL) a la descrita por estos autores, la incidencia de efectos adversos graves fue, sin embargo, similar.

Recientemente Patel et al. (2014), evaluaron el impacto de la monitorización farmacocinética de 5-FU en 54 pacientes con CCR en términos de eficacia y seguridad. Estos pacientes recibían 5-FU, según esquema FOLFOX6 con un ABC de 5-FU individualizada a 20-25 mcg*h/L (167). En este trabajo la incidencia de efectos adversos grado III-IV fue del 32,4%. Resultados similares fueron obtenidos por Kline et al. el mismo año en un estudio similar al anterior que incluyó 84 pacientes con CCR que recibieron bien FOLFOX6 o bien FOLFIRI. De ellos, un 32% presentaron efectos adversos grado III-IV.

El Servicio de Oncología de la CUN tiene definido un protocolo de educación sanitaria que tiene, como objetivo principal, la prevención y manejo de

efectos secundarios de citostáticos, basado todo ello en la rápida detección del efecto adverso y en medidas de actuación preventivas.

Por otro lado, cuando se detectaba desde la UFC un ABC elevada, se avisaba al Servicio de Oncología para un seguimiento estrecho del paciente, así como para establecer medidas de profilaxis primaria, si se consideraba oportuno por parte del facultativo responsable.

Otra medida que puede haber contribuido a reducir la toxicidad grave por 5-FU es la hora de administración del tratamiento. En nuestro trabajo, el tratamiento se inició mayoritariamente en la franja horaria comprendida entre las 6h y las 8h, con objeto de minimizar los efectos del ritmo circadiano y, en consecuencia, según la bibliografía existente (sección 1.3.4.5), la tolerabilidad del tratamiento. No obstante, este hecho no ha sido demostrado en el presente trabajo.

5.6.1.1. Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal limitante de dosis (diarrea y mucositis grado III-IV) asociadas al tratamiento con 5-FU en nuestros pacientes fue relativamente baja.

Se observó diarrea en el 29,89% de los ciclos monitorizados aunque, únicamente en el 3,21% fue carácter grave (grado III-IV). Dos pacientes presentaron diarrea grado IV tras recibir tratamiento con 5-FU. En uno de los casos este efecto adverso se asoció a irinotecan ya que el paciente era portador de un polimorfismo a nivel de la UGTA1*, enzima clave en el metabolismo del citostático, que implica un aumento en las concentraciones de SN38, metabolito activo principal de irinotecan y responsable de su toxicidad.

No obstante, los datos coinciden con los obtenidos por otros autores, en los que la dosis de 5-FU se optimizan para un ABC de 5-FU de 20-25 mcg*h/mL y que utilizan esquemas terapéuticos similares a los descritos en nuestro trabajo (FOLFOX y FOLFIRI) (162, 166, 167). En estos estudios, la incidencia de diarrea grado III-IV oscila entre 1,7-5% para los sujetos sometidos a monitorización, y el 10-12% para los pacientes que recibieron dosificación convencional de 5-FU.

El estudio liderado por Kline publicado en 2014 (166), es el único que incluye el esquema FOLFIRI como opción de tratamiento de pacientes con CCR. La incidencia de diarrea grave en este estudio, como era de esperar, fue superior (20%) a la encontrada en los dos trabajos anteriormente mencionados.

Por otro lado, en nuestro trabajo no pudo demostrarse una diferencia significativa en ABC de 5-FU encontrada en los pacientes que presentaron diarrea grado III-IV frente a los que no presentaron este efecto adverso (26,11 versus 28,5 mcg*h/mL; p= 0,568).

En este sentido, existe cierta controversia en la literatura sobre el impacto de la monitorización farmacocinética de 5-FU en la incidencia de diarrea. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis que recoge información de los principales estudios sobre individualización posológica de 5-FU desde 1989 hasta 2014 y que presenta datos tanto de pacientes con CCR como en pacientes con CCyC. Los autores concluyen que la monitorización farmacocinética de 5-FU no reduce el riesgo de diarrea grado III-IV (OR=0,38 IC95% 0,09-1,63; p=0,19).

Por otro lado, este mismo metaanálisis, demuestra que la monitorización farmacocinética de 5-FU reduce significativamente el riesgo de presentar

mucositis (OR=0,16 IC95% 0,04-0,63; p=0,009) en comparación con la dosificación convencional de 5-FU por SC.

Resultados en esta misma línea se han encontrado en nuestro trabajo. Por un lado, se observó que los pacientes que presentaron mucositis grave, tenían un ABC de 5-FU significativamente superior a los que no tuvieron este efecto adverso o, si lo presentaron, éste fue leve (36,5 versus 28,7mcg*h/L; p=0,002). Por otro lado, se encontró que un ABC superior a 30 mcg*h/mL multiplica por dos el riesgo de presentar mucositis grave (OR=1,66 IC 95% 1,04-2,64; p=0,03).

Respecto a la incidencia de este efecto adverso, en nuestra serie un 2,3% de los pacientes presentaron mucositis grado III, no observándose en ningún caso mucositis grado IV.

Este valor es similar al obtenido en la literatura en los trabajos que comparan la dosificación guiada por farmacocinética de 5-FU frente a la dosificación convencional, comentados previamente en este mismo apartado, en los que la incidencia de mucositis grado III-IV oscila entre el 0,8% (162) y el 5,3% (166) en función del esquema de tratamiento utilizado. La incidencia de mucositis en el brazo control de estos estudios fue del 15% y 6,7% respectivamente.

5.6.1.2. Toxicidad hematológica

Con respecto a la relación entre la exposición sistémica a 5-FU y la toxicidad hematológica presentada en nuestra serie, se observó neutropenia grado III-IV en 64 ciclos de los 442 monitorizados (19,9%), requiriendo ingreso hospitalario del paciente y administración de factores estimulantes de colonias en 28 de los casos (6,7%).

De manera general, se acepta que la incidencia de neutropenia grave ronda el 20-25% cuando 5-FU se administra concomitantemente con irinotecan (FOLFIRI), obteniéndose un valor ligeramente superior, cuando éste se combina con oxaliplatino (30-35%) (54). Aproximadamente un 10-15% de estos pacientes, presentan neutropenia febril.

Por otro lado, para los regímenes que incluyen los tres fármacos, las cifras de neutropenia grave ascienden considerablemente hasta un 45-50% tanto en pacientes con cáncer de páncreas (79) como en pacientes con cáncer colorrectal (58, 59).

En nuestro trabajo el 44,4% de los pacientes recibió el esquema FOLFOX, el 22% recibió FOLFIRI, y el 34,6% recibió FOLFOXIRI. A pesar de que no se compara por separado la incidencia de neutropenia en función del protocolo de quimioterapia recibido en nuestra serie, la baja incidencia de este efecto adverso que hemos encontrado sugiere la efectividad de la monitorización farmacocinética de 5-FU, como herramienta para reducir la incidencia de efectos adversos hematológicos.

Por otro lado, si cotejamos nuestros datos de incidencia de neutropenia grado III-IV, con los recogidos por otros autores que comparan la optimización posológica de 5-FU frente a la dosificación tradicional del citostático (SC), los resultados obtenidos en nuestro trabajo son similares. Las tasas de incidencia de este efecto adverso presentadas en estos estudios oscilan entre el 10-20% para el grupo de pacientes monitorizados versus 15-25% para grupo de pacientes "*convencionales*" (162, 166). Resultados ligeramente superiores han sido recientemente publicados por Patel el al. (2014) en 54 pacientes con CCR que recibieron 5-FU en esquema FOLFOX en régimen ambulatorio, con una tasa neutropenia grado III-IV del 33%.

Merece la pena subrayar, con respecto a los trabajos anteriormente mencionados, que a pesar de las diferencias en la población incluida, en los diferentes esquemas utilizados y, fundamentalmente, en el ABC de 5-FU diana buscada, la incidencia de toxicidad hematológica encontrada es, sin embargo, similar.

Otro aspecto importante a considerar es que, en este estudio se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre el ABC de 5-FU y la incidencia neutropenia. El ABC de los pacientes que presentaron neutropenia grave (grado III-IV) fue significativamente superior a los que no presentaron este efecto adverso (34,2mg*h/L versus 27,3mg*h/L; p<0,001). El punto de corte que mejor discrimina los pacientes con toxicidad hematológica grave, obtenido mediante curva ROC, es un ABC de 5-FU de 30,9mcg*h/mL.

Este resultado va en la línea de lo publicado por otros autores como Santini (1989) y Fety (1998), que demostraron una correlación significativa, entre valores de ABC de 5-FU superiores a 30mcg*h/mL y la incidencia de ciclos con toxicidad hematológica, en pacientes con CCyC. Los protocolos de 5-FU incluidos en estos trabajos incluyen la administración continua del citostático, a diferencia de los protocolos de 5-FU utilizados en los trabajos de individualización posológica realizados en pacientes con CCR en los que 5-FU se administra mayoritariamente en forma de bolus o infusión corta.

Por otro lado, a pesar de que la neutropenia es la principal toxicidad hematológica limitante de dosis de 5-FU, se han descrito otros efectos adversos como leucopenia y trombocitopenia durante el tratamiento con el antineoplásico.

En nuestro estudio, al igual que en el caso de pacientes con neutropenia, los pacientes que presentaron leucopenia grado III-IV mostraron un ABC de 5-FU significativamente superior a los que no tuvieron este efecto adverso (39,2 versus 28,2 mcg*h/mL; p<0,001).

Con respecto a la incidencia de plaquetopenia, en los pacientes incluidos en nuestro trabajo, se observó que el principal factor de riesgo para presentarla, es la Cmax alcanzada tras el bolus de 5-FU en los esquemas que combinaban las dos modalidades de administración, como FOLFOX y FOLFIRI. Este riesgo se multiplicaba por 5 si se superaba el valor umbral de Cmax de 8,33 mcg/mL (punto de corte obtenido mediante curva ROC).

El hecho de que la incidencia de plaquetopenia se asocie significativamente con la Cmax alcanzada al final de la infusión corta parece lógico, si se tiene en cuenta que la incidencia de este efecto adverso es superior en esquemas donde 5-FU es administrado en forma de bolus frente a esquemas donde el citostático se administra en perfusión continua (37).

Por último, destacar que no existe publicado en la literatura un valor diana de Cmax a alcanzar con las infusiones cortas de 5-FU cuando éste se administra en regímenes combinados, considerando necesario realizar estudios a este respecto.

5.6.1.3. Toxicidad cardiaca

Otro de los efectos adversos asociados tradicionalmente al tratamiento con 5-FU es la cardiotoxicidad. En nuestro estudio estuvo presente en el 2,9% de los ciclos monitorizados, correspondiente a 10 pacientes diferentes.

En todos los casos fue leve y no precisó interrupción del tratamiento en ningún paciente. Se demostró en nuestro estudio, que el riesgo de presentar cardiotoxicidad se multiplica por 8 si se supera un ABC de 5-FU de 30mg*h/L, siendo la mediana de ABC en los pacientes que presentaron evento cardiovascular significativamente superior a los que no presentaron este efecto adverso (41,3 mg*h/L versus 28,3 mg*h/L; $p<0,05$).

En ninguno de los estudios de optimización posológica de 5-FU anteriormente descritos se recogen datos sobre incidencia de toxicidad cardiológica.

Los datos de cardiotoxicidad de los estudios realizados con dosificación convencional (en función de la SC), varían según las series entre un 1 y un 19%, siendo en la mayoría de casos <8% (106, 210, 211).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio parecen indicar que la monitorización farmacocinética de 5-FU, puede contribuir a reducir la incidencia de toxicidad cardiaca, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular previa.

5.6.2. Relación entre exposición a 5-FU (ABC) y respuesta al tratamiento

5.6.2.1. 5-Fluorouracilo en cáncer de páncreas

Enfermedad localmente avanzada (LA)

Un tratamiento de inducción basado en la administración de quimioterapia sistémica, con esquema FOLFIRINOX, seguido de quimioradioterapia (QM-RDT), es una estrategia recomendada en las guías de práctica clínica y altamente eficaz, ya que facilita potencialmente la resección quirúrgica en

pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado potencialmente resecable (CPLAr) (212, 213).

En nuestro trabajo, 8 de los 13 pacientes incluidos (61,5%) con CPLAr pudieron ser rescatados quirúrgicamente tras recibir este tratamiento de inducción. De hecho, tres de ellos lo hicieron sin pasar por QM-RDT debido a la excelente respuesta tumoral obtenida con la administración de quimioterapia sistémica.

A pesar del limitado número de pacientes de este grupo incluidos en nuestro estudio, el porcentaje ellos que pudieron ser intervenidos, es muy superior al presentado en otras series, sugiriendo un impacto positivo de la monitorización farmacocinética de 5-FU en la eficacia del tratamiento en este grupo de pacientes.

En este sentido, Nanda et. han descrito una tasa de resecabilidad del 41,3% en un trabajo llevado a cabo recientemente (2015), en 29 pacientes con CPLA que recibieron el mismo tratamiento de inducción que los pacientes de nuestro estudio (213). La SLP encontrada por estos investigadores en este grupo de pacientes fue de 9,4 meses (IC95% 6,31-19,72), no encontrándose diferencias significativas entre los pacientes que pudieron ser rescatados quirúrgicamente y los que no. La SG estimada fue de 18,7 meses (IC95% 11,47-NA). Resultados similares habían sido previamente descritos por Hosein el al. en 2012 con el mismo tratamiento (214).

En nuestro trabajo, la SLP encontrada (18,1 meses IC95% 13,8-22,2 meses), casi duplicó a la presentada por estos autores Beneficios similares se consiguieron en la SG, con una mediana en nuestro estudio de 30,67 meses (IC95% 15-NA).

No obstante, debe tenerse en cuenta que en estos estudios, se incluyeron tanto pacientes con CPLA *potencialmente resecable* como pacientes con CPLA *irresecables* de inicio, hecho que ha podido penalizar los beneficios en la SLP y SG aportados por estos autores, ya que el pronóstico de ambos es diferente.

Por otro lado, debe subrayarse que, de los 13 pacientes incluidos en nuestro trabajo, 8 presentaron un ABC de 5-FU inferior a 20mg*h/L en el primer ciclo de tratamiento (dosis calculada en base a SC) requiriendo un aumento de dosis para garantizar una exposición óptima al citostático. Este hecho parece sugerir que las bajas concentraciones del citostático pueden ser una de las causas del bajo beneficio conseguido tradicionalmente de este grupo de pacientes.

No existen hasta la fecha, estudios clínicos publicados que utilicen la monitorización farmacocinética de 5-FU en pacientes con cáncer de páncreas. Sin embargo, y a pesar de que los datos provienen de una serie con un tamaño muestral muy reducido, los resultados obtenidos son muy prometedores y posicionan la monitorización rutinaria de 5-FU en estos pacientes como herramienta útil para aumentar la eficacia del tratamiento del tratamiento quimioterápico.

Enfermedad avanzada

El adenocarcinoma de páncreas metastásico continua siendo hoy en día uno de los tumores más letales, con tasas de supervivencia a los 5 años en torno al 6% en Europa y EEUU (215).

Recientemente, la utilización del esquema FOLFIRINOX en este grupo de pacientes ha supuesto un gran beneficio terapéutico, ya que ha permitido incrementar la mediana de supervivencia hasta los 11-12 meses.

Habitualmente, con el tratamiento estándar, basado en la administración de gemcitabina en monoterapia, la supervivencia global de estos pacientes era de aproximadamente 6-7 meses (79).

No obstante, la toxicidad asociada a este esquema terapéutico, sobre todo a nivel hematológico, limita su uso en todos los pacientes, considerándose una opción válida únicamente para aquéllos con buen estado general (ECOG 0-1).

Algunos grupos de investigadores han conseguido, introduciendo pequeñas modificaciones en el régimen inicial descrito por Conroy et al. mantener la eficacia del tratamiento reduciendo la toxicidad asociada al mismo (80). Los pacientes tratados con el esquema modificado presentan una mediana de SLP de 8,5 meses y una SG de 9 meses, en pacientes con enfermedad metastásica, datos comparables a los obtenidos con el régimen original.

En nuestro trabajo se incluyeron 34 pacientes con cáncer de páncreas avanzado. De ellos, un 85,3% (n=29) presentaban enfermedad metastásica mientras que en un 14,7% (n=5), la enfermedad estaba localizada y se consideraba irresecable. Analizando conjuntamente los datos de ambos grupos de pacientes, se obtuvo una SLP de 7,17 meses (IC95% 5,7-8,97 meses) y una SG asociada de 13,87 meses (IC95% 8,3-16,77 meses).

A pesar de que aparentemente, los beneficios en eficacia de la optimización posológica de 5-FU en pacientes con cáncer de páncreas avanzado parecen modestos, debe tenerse en cuenta que, a diferencia de los estudios anteriormente comentados, en los que todos los pacientes recibieron FOLFOXIRI como primera de tratamiento, en nuestro trabajo únicamente lo hicieron el 51,2% de los mismos.

Por otro lado, y a pesar de que FOLFIRINOX fue el régimen de elección en la mayoría de pacientes, en base al criterio del oncólogo prescriptor, el 26,5% recibieron tratamiento con regímenes FOLFOX y FOLFIRI. FOLFOX es habitualmente una opción de tratamiento para pacientes no candidatos a recibir FOLFOXIRI. Con este esquema se obtiene una SLP en torno a los 4-5 meses y una SG que ronda los 7-8 meses (216). Generalmente FOLFIRI se reserva para pacientes con buen estado general que han progresado a esquemas basados en gemcitabina y platinos. Los beneficios de eficacia obtenidos con este esquema son modestos (SLP de 3-4 meses).

En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio y, al igual que ocurría en pacientes con enfermedad localmente avanzada, en pacientes con enfermedad metastásica, la optimización posológica de 5-FU parece una herramienta útil para maximizar el beneficio del tratamiento quimioterápico.

No obstante, los resultados presentados provienen de un limitado número de pacientes, siendo necesarios más estudios con un tamaño muestral más elevado que permitan confirmar las conclusiones realizadas así como hacer un análisis por subgrupos en mayor profundidad.

5.6.2.2. 5-Fluorouracilo en cáncer gastroesofágico

El cáncer gastroesofágico es la segunda causa de muerte tumoral en todo el mundo.

En pacientes con enfermedad resecable, la cirugía es potencialmente curativa, pero la mayoría de pacientes presentan al momento del diagnóstico estadios avanzados de la enfermedad, siendo candidatos a tratamiento con quimioterapia sistémica.

La terapia sistémica basada en esquemas con 5-FU como agente principal, consigue tasas de respuesta de hasta el 50%. No obstante, la supervivencia global es generalmente baja, rondando los 7-10 meses en la mayoría de ensayos publicados para una primera línea de tratamiento (217). Actualmente se estima que la tasa de supervivencia a un 1 año es menor al 50% para estadios III e inferior al 25% para estadios IV.

Diversas combinaciones de fármacos se han estudiado para el tratamiento de cáncer gastroesofágico avanzado irresecable y/o metastásico, no obstante los beneficios aportados en la SG son muy limitados. La utilización de unas sobre otras se basa fundamentalmente en preferencias del facultativo responsable del paciente, de los protocolos de tratamiento aprobados en el centro o de los perfiles de toxicidad que presentan estos esquemas adecuándolos a las características fisiopatológicas del paciente.

En nuestro estudio se incluyeron 26 pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado. Los pacientes recibieron mayoritariamente FOLFOX y FOLFIRI (83,7%) como tratamiento quimioterápico consiguiéndose una tasa de respuesta objetivo del 38,4%, y un control de la enfermedad en el 61,5% de los pacientes, similar a la descrita en los ensayos clínicos. Además 2 pacientes pudieron ser rescatados quirúrgicamente (7,7%) tras tratamiento sistémico debido a la excelente respuesta encontrada.

La SLP estimada en nuestro trabajo para pacientes con enfermedad avanzada (estadios III y IV), fue de 5,3 meses, con una SG en este subgrupo de pacientes de 8,47 meses (IC95% 4,6-12,6 meses). El 33% de los pacientes continúan vivos al cabo de un año. Si nos centramos en los pacientes que recibieron el tratamiento como primera línea, la SG fue de 12,6 meses (IC95% 3,87-16,23).

Comparando los resultados obtenidos en nuestro trabajo con datos generales de eficacia en este grupo de pacientes, los resultados obtenidos son muy prometedores, ya que parecen aumentar la supervivencia a un año en pacientes con afectación metastásica.

Al igual que para el cáncer de páncreas, no existen datos de optimización posológica de 5-FU en pacientes con cáncer gastroesofágico publicados hasta la fecha, siendo necesarios estudios que comparen ambas modalidades de dosificación. No obstante, los datos obtenidos en nuestro trabajo parecen sugerir que la estrategia de optimización posológica de 5-FU puede ser ventajosa para mejorar la eficacia de estos tratamientos.

Por otro lado, la SLE y la SG en los 14 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con esquema basado en fluoropirimidinas en nuestro estudio, fue de 13,67 meses y 22,67 meses respectivamente. Un 64,29% de los pacientes incluidos, continuaban libres de enfermedad al cabo de 2 años.

Habitualmente, los datos de eficacia en este subgrupo de pacientes se presentan en la literatura científica como porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los 3-5 años, por lo que resulta difícil establecer conclusiones sólidas respecto al beneficio de la optimización posológica de 5-FU en este contexto terapéutico.

5.6.2.3. 5-Fluorouracilo en cáncer colorrectal

Tras la publicación de los resultados del estudio MOSAIC, la mayoría de pacientes con cáncer colorrectal estadio III, reciben en adyuvancia un tratamiento basado en la combinación de oxaliplatino con 5-FU/LV. En

nuestro trabajo un 100% de los pacientes en este subgrupo (n=17) recibieron tratamiento FOLFOX6.

La mediana de SLE en nuestro trabajo fue inferior a la descrita en este estudio, en el que la tasa de SLE a los tres años fue de 72,2%. En nuestro trabajo, menos de la mitad de pacientes incluidos, continuaban sin evidencia de recaída a los 2 años (SLE de 21,3 meses IC95% 14,4-NA). Por otro lado, debe valorarse que dos pacientes, presentaron una recidiva temprana de la enfermedad, hecho que ha podido influir significativamente en la SLE estimada, debido al limitado número de pacientes incluido en este subgrupo (n=17).

Por otra parte, es importante destacar que 10 de los 15 pacientes con diagnóstico de CCR estadio III (66,7%), presentaban afectación ganglionar N2 (estadio IIIC), hecho que se considera un factor de mal pronóstico, según estudios científicos recientes (218).

En este sentido, en el último año se ha publicado un ensayo clínico retrospectivo, liderado por Aspinall, que recoge datos de 581 pacientes con CCR estadio III que recibieron tratamiento adyuvante basado en 5-FU en EEUU (219). Este grupo evalúa el impacto que determinados factores demográficos, clínicos y otros específicos del tumor, tienen en la supervivencia global de estos pacientes. En este trabajo se demostró, en concordancia con resultados anteriores, que la presencia de afectación ganglionar N2 es un factor de mal pronóstico, tanto en la tasa libre de progresión a 3 años como en la SG a 5 años (HR 1,68 p<0,01 y HR 1,89 p<0,01 respectivamente).

Si nos centramos en los estudios específicos de monitorización farmacocinética de 5-FU en este subgrupo de pacientes, debemos destacar,

en primer lugar, el publicado por el grupo liderado por Di Paolo en 2002 (156). Este grupo demostró una correlación significativa entre el ABC de 5-FU y la SLE en pacientes con CCR estadio II-III (R=0,487; p<0,05). Además, en este mismo estudio se observó que la afectación ganglionar N2 es un factor independiente de mal pronóstico, multiplicando la probabilidad de recurrencia antes de los 5 años por 3 (OR 3,11 IC95% 1,36-7,12; p<0,001). En el subgrupo de pacientes con afectación N2, la SLE estimada fue de 18,4 meses, mientras que el valor en los pacientes con afectación ganglionar N1 fue de 40,5 meses. Estos resultados se asemejan con los datos presentados en nuestro trabajo.

En esta misma línea, Kline et al. estudiaron el impacto en la monitorización farmacocinética de 5-FU en 19 pacientes con cáncer colorrectal, estadios II-III, que recibieron tratamiento adyuvante con esquema FOLFOX, comparando la eficacia de esta estrategia de dosificación frente a 16 pacientes que fueron dosificados según valores de SC. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, encontraron una mejoría significativa en la SLE en el subgrupo de pacientes con optimización posológica de 5-FU (NR versus 18 meses p=0,04). El grado de afectación ganglionar no se recoge en este estudio.

Por otro lado, cabe destacar, que a pesar de no haberse demostrado beneficio en la SLE, en relación al estudio MOSAIC, en nuestros pacientes la tasa de SG alcanzada a los 3 años es ligeramente superior a la presentada en ese estudio (77,2% versus 72,9%). Ello pudo deberse a que para el tratamiento de la recidiva tumoral, muchos pacientes volvieron a recibir un nuevo esquema basado en fluoropirimidinas, pudiendo nuevamente beneficiarse de la monitorización farmacocinética de 5-FU, con el consiguiente potencial impacto en la supervivencia global.

En relación a la enfermedad metastásica, en nuestro trabajo se incluyeron 85 pacientes con mCCR que recibieron tratamiento basado en 5-FU. De ellos, un 32,9% (n=28) recibió el esquema FOLFOXIRI, un 22,4% (n=19) FOLFIRI y el otro 43,5% (n=38) recibió FOLFOX6.

La tasa de respuesta encontrada al final del tratamiento (6-8 ciclos) fue del 39,1%, lográndose un control de la enfermedad en el 80% de los pacientes. Un 23,5% de los mismos pudieron ser rescatados quirúrgicamente tras tratamiento sistémico, siendo la cirugía factor de buen pronóstico, ya que redujo el riesgo de muerte (HR 0,462 IC95% 0,266-0,794; p<0,01).

La SLP estimada en los pacientes con cáncer colorectal avanzado incluidos en nuestro trabajo fue de 10 meses (IC95% 7,63-11,97). Si estratificamos en función del esquema terapéutico empleado, FOLFOX y FOLFIRI reportaron una SLP de 8,33 y 8,13 meses respectivamente mientras que en los pacientes que recibieron FOLFOXIRI esta fue de 12,27 meses.

De manera general, los esquemas FOLFOX6 y FOLFIRI utilizados en primera línea de tratamiento para mCRC reportan tasas de respuesta del 54-56%, con una SLP que ronda los 8-8,5 meses y una SG entre 20-21,5 meses (54).

Respecto a FOLFOXIRI, un estudio italiano publicado en 2007, que comparó la eficacia de este esquema frente a FOLFIRI en pacientes con mCRC, mostró un mayor beneficio con el régimen que incluía los tres fármacos en términos de SLP (9,8 versus 6,8 meses) y SG (23,4 versus 16,7 meses). Por otro lado, la administración de FOLFIRINOX consiguió, asimismo, incrementar el porcentaje de pacientes que pudieron ser rescatados quirúrgicamente (36% versus 12%) (58).

Cabe destacar, que en nuestro trabajo únicamente 4 (4,7%) de los 19 pacientes que recibieron FOLFIRI, lo hicieron en primera línea. Aunque la evidencia científica disponible es más limitada en este escenario, los datos de SLP obtenidos en este subgrupo, son superiores a los valores habitualmente descritos en la literatura para pacientes con cáncer colorectal avanzado que reciben tratamiento en 2º línea, que oscilan entre los 2,5 y los 7 meses según el esquema y el estudio consultado (220).

En relación a estudios específicos que incluyen monitorización de 5-FU en pacientes con mCCR y que utilizan los esquemas posológicos que se han usado en nuestro trabajo, destacar el estudio de Kline et al. (2014) en el que los autores encontraron una SLP de 14 meses en el subgrupo de pacientes que recibieron una dosis optimizada de 5-FU para un ABC de 20-25 mcg*h/mL frente a una SLP de 10 meses en el grupo control (pacientes que recibieron la dosis de 5-FU en base a datos de SC)(166).

Estos resultados son muy similares a los descritos por Capitain et al. (2012) en un ensayo fase II que incluyó que 118 pacientes con mCCR (162). Siguiendo el mismo diseño que el estudio anterior, este grupo encontró una SLP de 16 meses en el grupo de pacientes que recibió una dosis optimizada de 5-FU versus una SLP 10 meses en el grupo control.

A pesar de que con respecto a estos estudios, en nuestro trabajo la SLP estimada fue inferior, es importante señalar que la mayoría de los pacientes incluidos en los trabajos, recibieron el tratamiento como primera línea (74% en el estudio de Kline y 100% en el estudio liderado por Capitain). En nuestro caso, únicamente lo hizo un 67%. Además, el 10,4% de los pacientes recibió tratamiento correspondiente a una tercera línea o posterior.

Por otro lado, centrándonos en la supervivencia global, en nuestra serie ésta fue de 18,67 meses (IC95% 14,3-22 meses) con un 40,76% de los pacientes vivos a los 2 años. Teniendo en cuenta únicamente los pacientes que recibieron tratamiento como primera línea la SG estimada fue de 19,43 meses (IC95% 16,4-28,6 meses) con una supervivencia a los 2 años del 42%.

De los dos estudios anteriormente comentados, que utilizan la monitorización farmacocinética de 5-FU como herramienta para maximizar la eficacia del tratamiento, únicamente el publicado por Capitain et al. (2012) recoge datos de SG, en el que fue de 28 meses.

Las diferencias encontradas en relación a nuestro trabajo, pueden explicarse, además de por las discrepancias en el número de líneas recibidas por los pacientes previo a ser incluidos en el estudio, por las desigualdades encontradas en relación a la carga de enfermedad que presentaban los pacientes.

Mientras que en nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes incluidos presentaba afectación metastásica múltiple (47,3%) e incorpora un porcentaje importante de pacientes con afectación a nivel peritoneal (8,3%), en el estudio de Capitain et al. el 76,4% de los pacientes tenía afectación metastásica de localización única, mayoritariamente a nivel hepático.

Otro aspecto importante que merece la pena subrayar, es que la mediana de SG en los pacientes que pudieron ser rescatados quirúrgicamente, fue de 31,2 meses frente a 18,43 meses en los que no fueron intervenidos ($p<0,01$). De manera similar a lo encontrado en nuestro trabajo, en el estudio publicado por Capitain, los pacientes que pudieron ser rescatados quirúrgicamente,

presentaron una SG de 38,6 meses frente a una SG de 16,6 meses estimada para pacientes no candidatos a rescate quirúrgico ($p<0,0001$).

En líneas generales, los resultados de eficacia obtenidos en nuestro estudio, van en la línea de lo publicado por otros autores que han comparado directamente la estrategia de dosificación de 5-FU por superficie corporal con la optimización posológica del antineoplásico, confirmándose la utilidad de esta herramienta en la maximización del beneficio terapéutico.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La estrategia actual de dosificación de 5-FU, en base a superficie corporal, en los distintos esquemas donde se emplea, conduce en más de un 35% de los casos a exposiciones subóptimas y en un 37,5% a supraterapéuticas.

2. El empleo de la monitorización farmacocinética de 5-FU, permite ampliar de forma muy significativa el número de pacientes que alcanzan un ABC en rango terapéutico y, por tanto, con elevada probabilidad de obtener beneficio terapéutico. Este efecto se produce independientemente del esquema utilizado y localización del tumor primario.

3. Se han constatado las ventajas terapéuticas asociadas al rango de ABC de 25-30 mcg*h/mL propuesto de referencia.

4. El peso y la SC influyen positivamente en el CL de 5-FU, observándose un mayor CL en pacientes obesos respecto a pacientes con normopeso. Por el contrario, la edad tiene un impacto negativo, con un CL menor en personas mayores de 75 años. La variabilidad interindividual en el CL de 5-FU que explica la SC es muy limitada (13%).

5. Ni el ECOG, ni el estadio de la enfermedad así como la presencia de metástasis hepáticas influyen en la farmacocinética de 5-FU.

6. La concentración máxima alcanzada al final de la infusión corta de 5-FU (Cmax), en regímenes que combinan las dos modalidades de

administración (ICt + PC), modula la cinética del citostático en la infusión continua. Existe una relación inversa entre Cmax y CL de 5-FU. Cmax superiores a 8 mcg/mL se asocian con una reducción en la mediana de CL del 35%.

7. Se observó una asociación significativa entre un ABC de 5-FU de 30,9 mcg*h/mL (estimado por curva ROC) y la aparición de neutropenia grave. Si se supera dicho valor de exposición, el riesgo de presentar neutropenia grave se multiplica por 4.

8. La variable que más influye en la aparición de trombopenia grave es la concentración máxima alcanzada tras el fin de la infusión corta de 5-FU, en regímenes que combinan las dos modalidades de administración (ICt + PC). Cuando esta supera los 8,33 mcg/mL, el riesgo de presentar trombopenia grave se multiplica por 5.

9. No se observó una relación significativa entre la toxicidad no hematológica y la exposición a 5-FU, a excepción de mucositis y cardiotoxicidad. Un ABC de 5-FU superior a 30mcg*h/mL, multiplica el riesgo de presentarlas por 2 y 8 veces, respectivamente.

10. La monitorización farmacocinética de 5-FU se posiciona como una herramienta útil para maximizar la eficacia del tratamiento quimioterápico. Los beneficios se observan en todos los esquemas terapéuticos en los que se incluye el citostático, con independencia de la localización del tumor primario. Los resultados positivos se incrementan en los tumores con una menor respuesta a la quimioterapia, como el cáncer de páncreas. En este sentido, la optimización posológica de 5-FU, dentro del esquema FOLFIRINOX,

para el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado y potencialmente resecable, permite alcanzar una mediana de supervivencia libre de progresión de más de 18 meses.

11. Valores elevados de uracilo en plasma se asocian a una mayor exposición a 5-Fluorouracilo. La relación de pirimidinas endógenas: Dihidrouracilo/Uracilo, en los pacientes que presentan toxicidad grave por 5-Fluorouracilo, es significativamente inferior al valor medio observado en la población global de pacientes.

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.

2. Bardin C, Veal G, Paci A, Chatelut E, Astier A, Levêque D, et al. Therapeutic drug monitoring in cancer--are we missing a trick? Eur J Cancer. 2014;50(12):2005-9.

3. Beijnen JH, Schellens JH. Personalized medicine in oncology: a personal view with myths and facts. Curr Clin Pharmacol. 2010;5(3):141-7.

4. de Jonge ME, Huitema AD, Schellens JH, Rodenhuis S, Beijnen JH. Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation: a review. Clin Pharmacokinet. 2005;44(2):147-73.

5. Rousseau A, Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. Fundam Clin Pharmacol. 2002;16(4):253-62.

6. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, Harvey RD, et al. Cost effectiveness analysis of pharmacokinetically-guided 5-fluorouracil in FOLFOX chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2014;13(4):219-25.

7. Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. Eur J Cancer. 2002;38(13):1677-84.

8. Calvert AH, Egorin MJ. Carboplatin dosing formulae: gender bias and the use of creatinine-based methodologies. Eur J Cancer. 2002;38(1):11-6.

9. Chatelut E, Boddy AV, Peng B, Rubie H, Lavit M, Dezeuze A, et al. Population pharmacokinetics of carboplatin in children. Clin Pharmacol Ther. 1996;59(4):436-43.

10. Arora B, Gota V, Menon H, Sengar M, Nair R, Patial P, et al. Therapeutic drug monitoring for imatinib: Current status and Indian experience. Indian J Med Paediatr Oncol. 2013;34(3):224-8.

11. Ando Y, Minami H, Saka H, Ando M, Sakai S, Shimokata K. Therapeutic drug monitoring of etoposide in a 14-day infusion for non-small-cell lung cancer. Jpn J Cancer Res. 1996;87(2):200-5.

12. Sørensen BT, Strömgren A, Jakobsen P, Jakobsen A. Dose-toxicity relationship of carboplatin in combination with cyclophosphamide in ovarian cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 1991;28(5):397-401.

13. Schellens JH, Ma J, Planting AS, van der Burg ME, van Meerten E, de Boer-Dennert M, et al. Relationship between the exposure to cisplatin, DNA-adduct formation in leucocytes and tumour response in patients with solid tumours. Br J Cancer. 1996;73(12):1569-75.

14. Klümpen HJ, Samer CF, Mathijssen RH, Schellens JH, Gurney H. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treat Rev. 2011;37(4):251-60.

15. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. Clin Pharmacokinet. 1989;16(4):215-37.

16. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nat Rev Cancer. 2003;3(5):330-8.

17. Parker WB, Cheng YC. Metabolism and mechanism of action of 5-fluorouracil. Pharmacol Ther. 1990;48(3):381-95.

18. Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS, Huster WJ, Diasio RB. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. Cancer Res. 1987;47(8):2203-6.

19. Spears CP, Shahinian AH, Moran RG, Heidelberger C, Corbett TH. In vivo kinetics of thymidylate synthetase inhibition of 5-fluorouracil-sensitive and -resistant murine colon adenocarcinomas. Cancer Res. 1982;42(2):450-6.

20. Vokes EE, Mick R, Kies MS, Dolan ME, Malone D, Athanasiadis I, et al. Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 1996;14(5):1663-71.

21. Diasio RB. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase on 5-FU pharmacology. Oncology (Williston Park). 2001;15(1 Suppl 2):21-6; discussion 7.

22. Lu Z, Zhang R, Carpenter JT, Diasio RB. Decreased dihydropyrimidine dehydrogenase activity in a population of patients with breast cancer: implication for 5-fluorouracil-based chemotherapy. Clin Cancer Res. 1998;4(2):325-9.

23. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Cancer Lett. 2007;249(2):271-82.

24. van Kuilenburg AB, Haasjes J, Van Lenthe H, Zoetekouw L, Waterham HR, Vreken P, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil associated toxicity. Adv Exp Med Biol. 2000;486:251-5.

25. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. Clin Colorectal Cancer. 2004;4(3):181-9.

26. van Kuilenburg AB, Hausler P, Schalhorn A, Tanck MW, Proost JH, Terborg C, et al. Evaluation of 5-fluorouracil pharmacokinetics in cancer patients with a c.1905+1G>A mutation in DPYD by means of a Bayesian limited sampling strategy. Clin Pharmacokinet. 2012;51(3):163-74.

27. Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. Adv Enzyme Regul. 2001;41:151-7.

28. Cai X, Fang JM, Xue P, Song WF, Hu J, Gu HL, et al. The role of IVS14+1 G > A genotype detection in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene and pharmacokinetic monitoring of 5-fluorouracil in the individualized adjustment of 5-fluorouracil for patients with local advanced and metastatic colorectal cancer: a preliminary report. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(8):1247-58.

29. Lee AM, Shi Q, Pavey E, Alberts SR, Sargent DJ, Sinicrope FA, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). J Natl Cancer Inst. 2014;106(12).

30. Rosmarin D, Palles C, Church D, Domingo E, Jones A, Johnstone E, et al. Genetic markers of toxicity from capecitabine and other fluorouracil-based regimens: investigation in the QUASAR2 study, systematic review, and meta-analysis. J Clin Oncol. 2014;32(10):1031-9.

31. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. Clin Pharmacol Ther. 2013;94(6):640-5.

32. Offer SM, Wegner NJ, Fossum C, Wang K, Diasio RB. Phenotypic profiling of DPYD variations relevant to 5-fluorouracil sensitivity using real-time cellular analysis and in vitro measurement of enzyme activity. Cancer Res. 2013;73(6):1958-68.

33. Offer SM, Fossum CC, Wegner NJ, Stuflesser AJ, Butterfield GL, Diasio RB. Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical

relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity. Cancer Res. 2014;74(9):2545-54.

34. Thyss A, Milano G, Renée N, Vallicioni J, Schneider M, Demard F. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1986;16(1):64-6.

35. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. J Clin Oncol. 2008;26(13):2131-8.

36. Seifert P, Baker LH, Reed ML, Vaitkevicius VK. Comparison of continuously infused 5-fluorouracil with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma. Cancer. 1975;36(1):123-8.

37. Piedbois P, Rougier P, Buyse M, Pignon J, Ryan L, Hansen R, et al. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 1998;16(1):301-8.

38. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi64-72.

39. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol. 2004;22(10):1797-806.

40. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet. 1995;345(8955):939-44.

41. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med. 2003;349(3):247-57.

42. Tejpar S, Saridaki Z, Delorenzi M, Bosman F, Roth AD. Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle. J Natl Cancer Inst. 2011;103(11):841-4.

43. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol. 1997;15(1):246-50.

44. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9582):143-52.

45. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9582):135-42.

46. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol. 2009;27(19):3109-16.

47. André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. J Clin Oncol. 2015.

48. Twelves CJ. Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy (X-ACT) trial: overview of efficacy, safety, and cost-effectiveness. Clin Colorectal Cancer. 2006;6(4):278-87.

49. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol. 2011;29(11):1465-71.

50. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. J Clin Oncol. 2015;33(32):3733-40.

51. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.

52. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(12):1225-33.

53. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in

patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):862-73.

54. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004;22(2):229-37.

55. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol. 2005;23(22):4866-75.

56. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(12):2006-12.

57. Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P, et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). Br J Cancer. 2012;106(3):453-9.

58. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007;25(13):1670-6.

59. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1306-15.

60. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2335-42.

61. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008;26(12):2013-9.

62. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360(14):1408-17.

63. Tabernero J, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, André T, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25(33):5225-32.

64. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol. 2011;22(7):1535-46.

65. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(6):601-11.

66. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010;28(31):4697-705.

67. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(10):1065-75.

68. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2014;32(21):2240-7.

69. ESMO 2014: Abstract 501O - CALGB/SWOG 80405: PHASE III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded ras analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC).

70. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25(13):1658-64.

71. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012;30(28):3499-506.

72. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(1):29-37.

73. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303-12.

74. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v56-68.

75. Van Rijswijk RE, Jeziorski K, Wagener DJ, Van Laethem JL, Reuse S, Baron B, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic carcinoma: a phase II study of the EORTC GastroIntestinal Tract Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer. 2004;40(14):2077-81.

76. DeCaprio JA, Mayer RJ, Gonin R, Arbuck SG. Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a phase II trial. J Clin Oncol. 1991;9(12):2128-33.

77. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. J Clin Oncol. 2011;29(34):4548-54.

78. Jaidev LR, Krishnan UM, Sethuraman S. Gemcitabine loaded biodegradable PLGA nanospheres for in vitro pancreatic cancer therapy. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2015;47:40-7.

79. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364(19):1817-25.

80. Ghorani E, Wong HH, Hewitt C, Calder J, Corrie P, Basu B. Safety and Efficacy of Modified FOLFIRINOX for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A UK Single-Centre Experience. Oncology. 2015;89(5).

81. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer. 2011;47(11):1676-81.

82. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J, Sellam Z, Pouessel D, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. Oncology. 2011;80(5-6):301-6.

83. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi57-63.

84. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer. 1998;83(10):2049-53.

85. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone MD, Lavin P. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. Arch Surg. 1994;129(4):381-8; discussion 8-9.

86. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. Br J Surg. 1999;86(4):529-35.

87. Wagner AD, Schneider PM, Fleig WE. The role of chemotherapy in patients with established gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(4):789-99.

88. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36-46.

89. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol. 1997;15(1):261-7.

90. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol. 2006;24(18):2903-9.

91. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal

adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol. 2008;26(9):1435-42.

92. Polee MB, Eskens FA, van der Burg ME, Splinter TA, Siersema PD, Tilanus HW, et al. Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. Br J Cancer. 2002;86(5):669-73.

93. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, Costa F, Heelan R, Huang Y, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. Cancer J. 2000;6(5):316-23.

94. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006;24(31):4991-7.

95. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Hennesser D, Micheel S, et al. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. J Clin Oncol. 2005;23(3):494-501.

96. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol. 2007;25(22):3217-23.

97. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97.

98. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, Vargas-Chanes D, Nair S, Cha SS, et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. J Clin Oncol. 2002;20(6):1491-8.

99. Petrelli N, Douglass HO, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol. 1989;7(10):1419-26.

100. Cascinu S, Barni S, Labianca R, Del Ferro E, Rocchi MB, Ligi M, et al. Evaluation of factors influencing 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) study. Support Care Cancer. 1997;5(4):314-7.

101. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. J Support Oncol. 2004;2(6 Suppl 3):3-8.

102. Piraccini BM, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. Dermatol Clin. 2007;25(2):215-21, vii.

103. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol. 2014;71(4):787-94.

104. RIEHL JL, BROWN WJ. ACUTE CEREBELLAR SYNDROME SECONDARY TO 5-FLUOROURACIL THERAPY. Neurology. 1964;14:961-7.

105. Takimoto CH, Lu ZH, Zhang R, Liang MD, Larson LV, Cantilena LR, et al. Severe neurotoxicity following 5-fluorouracil-based chemotherapy in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Clin Cancer Res. 1996;2(3):477-81.

106. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. Expert Opin Drug Saf. 2009;8(2):191-202.

107. Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. Ann Pharmacother. 1994;28(3):374-8.

108. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Fraschini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. Tumori. 1982;68(6):505-10.

109. Marsh S, Collie-Duguid ES, Li T, Liu X, McLeod HL. Ethnic variation in the thymidylate synthase enhancer region polymorphism among Caucasian and Asian populations. Genomics. 1999;58(3):310-2.

110. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, Xiong YP, Ingles SA, Sherrod A, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. Pharmacogenomics J. 2001;1(1):65-70.

111. Loganayagam A, Arenas Hernandez M, Corrigan A, Fairbanks L, Lewis CM, Harper P, et al. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. Br J Cancer. 2013;108(12):2505-15.

112. Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population

characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. Cancer Res. 1993;53(22):5433-8.

113. van Kuilenburg AB, van Lenthe H, Zoetekouw L, Kulik W. HPLC-electrospray tandem mass spectrometry for rapid determination of dihydropyrimidine dehydrogenase activity. Clin Chem. 2007;53(3):528-30.

114. Fleming RA, Milano G, Thyss A, Etienne MC, Renée N, Schneider M, et al. Correlation between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral mononuclear cells and systemic clearance of fluorouracil in cancer patients. Cancer Res. 1992;52(10):2899-902.

115. Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renée N, et al. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. J Clin Oncol. 1994;12(11):2248-53.

116. Di Paolo A, Danesi R, Falcone A, Cionini L, Vannozzi F, Masi G, et al. Relationship between 5-fluorouracil disposition, toxicity and dihydropyrimidine dehydrogenase activity in cancer patients. Ann Oncol. 2001;12(9):1301-6.

117. Mattison LK, Fourie J, Hirao Y, Koga T, Desmond RA, King JR, et al. The uracil breath test in the assessment of dihydropyrimidine dehydrogenase activity: pharmacokinetic relationship between expired 13CO2 and plasma [2-13C]dihydrouracil. Clin Cancer Res. 2006;12(2):549-55.

118. van Staveren MC, Theeuwes-Oonk B, Guchelaar HJ, van Kuilenburg AB, Maring JG. Pharmacokinetics of orally administered uracil in healthy volunteers and in DPD-deficient patients, a possible tool for screening of DPD deficiency. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68(6):1611-7.

119. Ciccolini J, Mercier C, Evrard A, Dahan L, Boyer JC, Duffaud F, et al. A rapid and inexpensive method for anticipating severe toxicity to fluorouracil and fluorouracil-based chemotherapy. Ther Drug Monit. 2006;28(5):678-85.

120. Ben Fredj R, Gross E, Ben Ahmed S, Hassine H, Saguem S. The dihydrouracil/uracil ratio in plasma, clinical and genetic analysis for screening of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. Pathol Biol (Paris). 2009;57(6):470-6.

121. Zhou ZW, Wang GQ, Wan dS, Lu ZH, Chen YB, Li S, et al. The dihydrouracil/uracil ratios in plasma and toxicities of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients. Chemotherapy. 2007;53(2):127-31.

122. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, Delva R, Lortholary A, Genevieve F, et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio,

fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. J Clin Oncol. 1999;17(4):1105.

123. Wettergren Y, Carlsson G, Odin E, Gustavsson B. Pretherapeutic uracil and dihydrouracil levels of colorectal cancer patients are associated with sex and toxic side effects during adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy. Cancer. 2012;118(11):2935-43.

124. Carlsson G, Odin E, Gustavsson B, Wettergren Y. Pretherapeutic uracil and dihydrouracil levels in saliva of colorectal cancer patients are associated with toxicity during adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;74(4):757-63.

125. Kristensen MH, Pedersen P, Mejer J. The value of dihydrouracil/uracil plasma ratios in predicting 5-fluorouracil-related toxicity in colorectal cancer patients. J Int Med Res. 2010;38(4):1313-23.

126. Sistonen J, Büchel B, Froehlich TK, Kummer D, Fontana S, Joerger M, et al. Predicting 5-fluorouracil toxicity: DPD genotype and 5,6-dihydrouracil:uracil ratio. Pharmacogenomics. 2014;15(13):1653-66.

127. Henricks LM, Lunenburg CA, Meulendijks D, Gelderblom H, Cats A, Swen JJ, et al. Translating DPYD genotype into DPD phenotype: using the DPYD gene activity score. Pharmacogenomics. 2015;16(11):1277-86.

128. Metzger R, Danenberg K, Leichman CG, Salonga D, Schwartz EL, Wadler S, et al. High basal level gene expression of thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial cell growth factor) in colorectal tumors is associated with nonresponse to 5-fluorouracil. Clin Cancer Res. 1998;4(10):2371-6.

129. Kikuchi O, Ohashi S, Nakai Y, Nakagawa S, Matsuoka K, Kobunai T, et al. Novel 5-fluorouracil-resistant human esophageal squamous cell carcinoma cells with dihydropyrimidine dehydrogenase overexpression. Am J Cancer Res. 2015;5(8):2431-40.

130. Beck A, Etienne MC, Chéradame S, Fischel JL, Formento P, Renée N, et al. A role for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase in tumour sensitivity to fluorouracil. Eur J Cancer. 1994;30A(10):1517-22.

131. Elamin YY, Rafee S, Osman N, O Byrne KJ, Gately K. Thymidine Phosphorylase in Cancer; Enemy or Friend? Cancer Microenviron. 2015.

132. Ahn JY, Lee JS, Min HY, Lee HY. Acquired resistance to 5-fluorouracil via HSP90/Src-mediated increase in thymidylate synthase expression in colon cancer. Oncotarget. 2015.

133. Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA, García-Foncillas J, Azinovic I, Martínez E, et al. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. J Clin Oncol. 2001;19(6):1779-86.

134. Toffoli G, De Mattia E. Pharmacogenetic relevance of MTHFR polymorphisms. Pharmacogenomics. 2008;9(9):1195-206.

135. De Mattia E, Toffoli G. C677T and A1298C MTHFR polymorphisms, a challenge for antifolate and fluoropyrimidine-based therapy personalisation. Eur J Cancer. 2009;45(8):1333-51.

136. Hrushesky WJ. Cancer chronotherapy: is there a right time in the day to treat? J Infus Chemother. 1995;5(1):38-43.

137. Altinok A, Levi F, Goldbeter A. Identifying mechanisms of chronotolerance and chronoefficacy for the anticancer drugs 5-fluorouracil and oxaliplatin by computational modeling. Eur J Pharm Sci. 2009;36(1):20-38.

138. Innominato PF, Roche VP, Palesh OG, Ulusakarya A, Spiegel D, Lévi FA. The circadian timing system in clinical oncology. Ann Med. 2014;46(4):191-207.

139. Kloth JS, Binkhorst L, de Wit AS, de Bruijn P, Hamberg P, Lam MH, et al. Relationship Between Sunitinib Pharmacokinetics and Administration Time: Preclinical and Clinical Evidence. Clin Pharmacokinet. 2015;54(8):851-8.

140. Milano G, Chamorey AL. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil with consideration of chronopharmacokinetics. Chronobiol Int. 2002;19(1):177-89.

141. Nowakowska-Dulawa E. Circadian rhythm of 5-fluorouracil (FU) pharmacokinetics and tolerance. Chronobiologia. 1990;17(1):27-35.

142. Abolmaali K, Balakrishnan A, Stearns AT, Rounds J, Rhoads DB, Ashley SW, et al. Circadian variation in intestinal dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) expression: a potential mechanism for benefits of 5FU chrono-chemotherapy. Surgery. 2009;146(2):269-73.

143. Harris BE, Song R, Soong SJ, Diasio RB. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-fluorouracil by protracted continuous infusion. Cancer Res. 1990;50(1):197-201.

144. Jiang H, Lu J, Ji J. Circadian rhythm of dihydrouracil/uracil ratios in biological fluids: a potential biomarker for dihydropyrimidine dehydrogenase levels. Br J Pharmacol. 2004;141(4):616-23.

145. Kinoshita M, Kodera Y, Hibi K, Nakayama G, Inoue T, Ohashi N, et al. Gene expression profile of 5-fluorouracil metabolic enzymes in primary colorectal cancer: potential as predictive parameters for response to fluorouracil-based chemotherapy. Anticancer Res. 2007;27(2):851-6.

146. Lévi FA, Zidani R, Vannetzel JM, Perpoint B, Focan C, Faggiuolo R, et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. J Natl Cancer Inst. 1994;86(21):1608-17.

147. Fujii S, Fukushima M, Shimamoto Y, Shirasaka T. Pharmacokinetic modulation of plasma 5-fluorouracil concentrations to potentiate the antitumor activity of continuous venous infusion of 5-fluorouracil. Jpn J Cancer Res. 1989;80(6):509-12.

148. Saam J, Critchfield GC, Hamilton SA, Roa BB, Wenstrup RJ, Kaldate RR. Body surface area-based dosing of 5-fluoruracil results in extensive interindividual variability in 5-fluorouracil exposure in colorectal cancer patients on FOLFOX regimens. Clin Colorectal Cancer. 2011;10(3):203-6.

149. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JH, Grochow LB, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. J Natl Cancer Inst. 2002;94(24):1883-8.

150. Undevia SD, Gomez-Abuin G, Ratain MJ. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. Nat Rev Cancer. 2005;5(6):447-58.

151. Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. J Natl Cancer Inst. 2009;101(22):1543-52.

152. Young AM, Daryanani S, Kerr DJ. Can pharmacokinetic monitoring improve clinical use of fluorouracil? Clin Pharmacokinet. 1999;36(6):391-8.

153. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, Regimbeau C, Cailleux PE, Alleaume C, et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. J Clin Oncol. 1998;16(4):1470-8.

154. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(13):2099-105.

155. Ychou M, Duffour J, Kramar A, Debrigode C, Gourgou S, Bressolle F, et al. Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. Cancer Chemother Pharmacol. 2003;52(4):282-90.

156. Di Paolo A, Lencioni M, Amatori F, Di Donato S, Bocci G, Orlandini C, et al. 5-fluorouracil pharmacokinetics predicts disease-free survival in patients administered adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2008;14(9):2749-55.

157. Hillcoat BL, McCulloch PB, Figueredo AT, Ehsan MH, Rosenfeld JM. Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. Br J Cancer. 1978;38(6):719-24.

158. Au JL, Rustum YM, Ledesma EJ, Mittelman A, Creaven PJ. Clinical pharmacological studies of concurrent infusion of 5-fluorouracil and thymidine in treatment of colorectal carcinomas. Cancer Res. 1982;42(7):2930-7.

159. Yoshida T, Araki E, Iigo M, Fujii T, Yoshino M, Shimada Y, et al. Clinical significance of monitoring serum levels of 5-fluorouracil by continuous infusion in patients with advanced colonic cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1990;26(5):352-4.

160. Trump DL, Egorin MJ, Forrest A, Willson JK, Remick S, Tutsch KD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of fluorouracil during 72-hour continuous infusion with and without dipyridamole. J Clin Oncol. 1991;9(11):2027-35.

161. Ychou M, Duffour J, Pinguet F, Kramar A, Joulia JM, Topart D, et al. Individual 5FU-dose adaptation schedule using bimonthly pharmacokinetically modulated LV5FU2 regimen: a feasibility study in patients with advanced colorectal cancer. Anticancer Res. 1999;19(3B):2229-35.

162. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. Clin Colorectal Cancer. 2012;11(4):263-7.

163. Santini J, Milano G, Thyss A, Renee N, Viens P, Ayela P, et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. Br J Cancer. 1989;59(2):287-90.

164. Milano G, Etienne MC, Renée N, Thyss A, Schneider M, Ramaioli A, et al. Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. J Clin Oncol. 1994;12(6):1291-5.

165. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. Oncologist. 2012;17(3):296-302.

166. Kline CL, Schiccitano A, Zhu J, Beachler C, Sheikh H, Harvey HA, et al. Personalized dosing via pharmacokinetic monitoring of 5-fluorouracil might reduce toxicity in early- or late-stage colorectal cancer patients treated with infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens. Clin Colorectal Cancer. 2014;13(2):119-26.

167. Patel JN, O'Neil BH, Deal AM, Ibrahim JG, Sherrill GB, Olajide OA, et al. A community-based multicenter trial of pharmacokinetically guided 5-fluorouracil dosing for personalized colorectal cancer therapy. Oncologist. 2014;19(9):959-65.

168. Yang R, Zhang Y, Zhou H, Zhang P, Yang P, Tong Q, et al. Individual 5-fluorouracil Dose Adjustment via Pharmacokinetic Monitoring versus Conventional Body-Area-Surface Method: A Meta-analysis. Ther Drug Monit. 2015.

169. Zufía L, Aldaz A, Castellanos C, Giráldez J. Determination of 5-fluorouracil and its prodrug tegafur in plasma and tissue by high-performance liquid chromatography in a single injection: validation for application in clinical pharmacokinetic studies. Ther Drug Monit. 2003;25(2):221-8.

170. Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, Hardouin A, Campion L, Conroy T, et al. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. Clin Cancer Res. 1998;4(9):2039-45.

171. Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Abadie-Lacourtoisie S, Morel A, Gamelin E. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. Pharmacogenomics J. 2008;8(4):256-67.

172. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E, Thyss A, Santini J, Frenay M, et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. J Clin Oncol. 1992;10(7):1171-5.

173. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol. 1997;15(2):808-15.

174. Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. Ann Oncol. 2004;15(6):875-84.

175. Coustère C, Mentré F, Sommadossi JP, Diasio RB, Steimer JL. A mathematical model of the kinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 1991;28(2):123-9.

176. Gusella M, Ferrazzi E, Ferrari M, Padrini R. New limited sampling strategy for determining 5-fluorouracil area under the concentration-time curve after rapid intravenous bolus. Ther Drug Monit. 2002;24(3):425-31.

177. Climente-Martí M, Merino-Sanjuán M, Almenar-Cubells D, Jiménez-Torres NV. A Bayesian method for predicting 5-fluorouracil pharmacokinetic parameters following short-term infusion in patients with colorectal cancer. J Pharm Sci. 2003;92(6):1155-65.

178. Terret C, Erdociain E, Guimbaud R, Boisdron-Celle M, McLeod HL, Féty-Deporte R, et al. Dose and time dependencies of 5-fluorouracil pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2000;68(3):270-9.

179. Maring JG, Piersma H, van Dalen A, Groen HJ, Uges DR, De Vries EG. Extensive hepatic replacement due to liver metastases has no effect on 5-fluorouracil pharmacokinetics. Cancer Chemother Pharmacol. 2003;51(2):167-73.

180. Woloch C, Di Paolo A, Marouani H, Bocci G, Ciccolini J, Lacarelle B, et al. Population pharmacokinetic analysis of 5-FU and 5-FDHU in colorectal cancer patients: search for biomarkers associated with gastro-intestinal toxicity. Curr Top Med Chem. 2012;12(15):1713-9.

181. Haaz MC, Fischel JL, Formento P, Renée N, Etienne MC, Milano G. Impact of different fluorouracil biochemical modulators on cellular dihydropyrimidine dehydrogenase. Cancer Chemother Pharmacol. 1996;38(1):52-8.

182. Boisdron-Celle M, Craipeau C, Brienza S, Delva R, Guérin-Meyer V, Cvitkovic E, et al. Influence of oxaliplatin on 5-fluorouracil plasma clearance and clinical consequences. Cancer Chemother Pharmacol. 2002;49(3):235-43.

183. Tamura T, Kuwahara A, Kadoyama K, Yamamori M, Nishiguchi K, Inokuma T, et al. Effects of bolus injection of 5-fluorouracil on steady-state plasma concentrations of 5-fluorouracil in Japanese patients with advanced colorectal cancer. Int J Med Sci. 2011;8(5):406-12.

184. IATDM 2015: abstract 177. Increase in steady-state plasma concentrations of 5-Fluorouracil (5-FU) via the suppression of dihydropyrimidine dehydrogenase activity by bolus injection of 5-FU in advance.

185. van Groeningen CJ, Pinedo HM, Heddes J, Kok RM, de Jong AP, Wattel E, et al. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil assessed with a sensitive mass spectrometric method in patients on a dose escalation schedule. Cancer Res. 1988;48(23):6956-61.

186. Spicer DV, Ardalan B, Daniels JR, Silberman H, Johnson K. Reevaluation of the maximum tolerated dose of continuous venous infusion of 5-fluorouracil with pharmacokinetics. Cancer Res. 1988;48(2):459-61.

187. Levi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:593-628.

188. Takimoto CH, Yee LK, Venzon DJ, Schuler B, Grollman F, Chabuk C, et al. High inter- and intrapatient variation in 5-fluorouracil plasma concentrations during a prolonged drug infusion. Clin Cancer Res. 1999;5(6):1347-52.

189. Van Kuilenburg AB, Poorter RL, Peters GJ, Van Gennip AH, Van Lenthe H, Stroomer AE, et al. No circadian variation of dihydropyrimidine dehydrogenase, uridine phosphorylase, beta-alanine, and 5-fluorouracil during continuous infusion of 5-fluorouracil. Adv Exp Med Biol. 1998;431:811-6.

190. Petit E, Milano G, Lévi F, Thyss A, Bailleul F, Schneider M. Circadian rhythm-varying plasma concentration of 5-fluorouracil during a five-day continuous venous infusion at a constant rate in cancer patients. Cancer Res. 1988;48(6):1676-9.

191. Kuwahara A, Yamamori M, Nishiguchi K, Okuno T, Chayahara N, Miki I, et al. Effect of dose-escalation of 5-fluorouracil on circadian variability of its pharmacokinetics in Japanese patients with Stage III/IVa esophageal squamous cell carcinoma. Int J Med Sci. 2010;7(1):48-54.

192. Gamelin E, Boisdron-Celle M. Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer--status of the art. Crit Rev Oncol Hematol. 1999;30(1):71-9.

193. Gusella M, Toso S, Ferrazzi E, Ferrari M, Padrini R. Relationships between body composition parameters and fluorouracil pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol. 2002;54(2):131-9.

194. Etienne MC, Chatelut E, Pivot X, Lavit M, Pujol A, Canal P, et al. Co-variables influencing 5-fluorouracil clearance during continuous venous infusion. A NONMEM analysis. Eur J Cancer. 1998;34(1):92-7.

195. Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Population characteristics of hepatic dihydropyrimidine dehydrogenase activity, a key metabolic enzyme in 5-fluorouracil chemotherapy. Clin Pharmacol Ther. 1995;58(5):512-22.

196. Port RE, Daniel B, Ding RW, Herrmann R. Relative importance of dose, body surface area, sex, and age for 5-fluorouracil clearance. Oncology. 1991;48(4):277-81.

197. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. Semin Oncol. 2004;31(2):160-74.

198. Duffour J, Roca L, Bressolle F, Abderrahim AG, Poujol S, Pinguet F, et al. Clinical impact of intesified 5-Fluorouracil-based chemotherapy using a prospective pharmacokinetically-guided dosing approach: comparative study in elderly and non-elderly patients with metastatic colorectal cancer. J Chemother. 2010;22(3):179-85.

199. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. Semin Oncol. 2006;33(1):50-67.

200. Fleming RA, Milano GA, Etienne MC, Renée N, Thyss A, Schneider M, et al. No effect of dose, hepatic function, or nutritional status on 5-FU clearance following continuous (5-day), 5-FU infusion. Br J Cancer. 1992;66(4):668-72.

201. van Staveren MC, Opdam F, Guchelaar HJ, van Kuilenburg AB, Maring JG, Gelderblom H. Influence of metastatic disease on the usefulness of uracil pharmacokinetics as a screening tool for DPD activity in colorectal cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(1):47-52.

202. O'Donnell A, Punt CJ, Judson I, Van Maanen L, Suttle AB, Ertel P, et al. A study to evaluate the pharmacokinetics of oral 5-fluorouracil and eniluracil after concurrent administration to patients with refractory solid tumours and varying degrees of renal impairment (FUMA1005). Cancer Chemother Pharmacol. 2003;51(1):58-66.

203. Ezzeldin HH, Lee AM, Mattison LK, Diasio RB. Methylation of the DPYD promoter: an alternative mechanism for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in cancer patients. Clin Cancer Res. 2005;11(24 Pt 1):8699-705.

204. Déporte R, Amiand M, Moreau A, Charbonnel C, Campion L. High-performance liquid chromatographic assay with UV detection for measurement of dihydrouracil/uracil ratio in plasma. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006;834(1-2):170-7.

205. Hayashi K, Kidouchi K, Sumi S, Mizokami M, Orito E, Kumada K, et al. Possible prediction of adverse reactions to pyrimidine chemotherapy from urinary pyrimidine levels and a case of asymptomatic adult dihydropyrimidinuria. Clin Cancer Res. 1996;2(12):1937-41.

206. Griggs JJ, Sorbero ME, Lyman GH. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. Arch Intern Med. 2005;165(11):1267-73.

207. Sparreboom A. BSA-based dosing and alternative approaches. Clin Adv Hematol Oncol. 2005;3(6):448-50.

208. Ploylearmsaeng SA, Fuhr U, Jetter A. How may anticancer chemotherapy with fluorouracil be individualised? Clin Pharmacokinet. 2006;45(6):567-92.

209. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, Maillart PJ, Goudier MJ, Burtin PC, et al. Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. Cancer. 1996;77(3):441-51.

210. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. J Clin Oncol. 1992;10(11):1795-801.

211. Keefe DL, Roistacher N, Pierri MK. Clinical cardiotoxicity of 5-fluorouracil. J Clin Pharmacol. 1993;33(11):1060-70.

212. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. Cancer. 2007;110(1):47-55.

213. Nanda RH, El-Rayes B, Maithel SK, Landry J. Neoadjuvant modified FOLFIRINOX and chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic cancer improves resectability. J Surg Oncol. 2015;111(8):1028-34.

214. Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, Maldonado JC, Ernani V, Loaiza-Bonilla A, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. BMC Cancer. 2012;12:199.

215. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(8):1893-907.

216. Ghosn M, Farhat F, Kattan J, Younes F, Moukadem W, Nasr F, et al. FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. Am J Clin Oncol. 2007;30(1):15-20.

217. Kelly MD, Walsh TN. Adjuvant treatment for resectable adenocarcinoma of the oesophagus. ANZ J Surg. 2003;73(12):976-8.

218. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin. 2004;54(6):295-308.

219. Aspinall SL, Good CB, Zhao X, Cunningham FE, Heron BB, Geraci M, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. BMC Cancer. 2015;15:62.

220. Guglielmi AP, Sobrero AF. Second-line therapy for advanced colorectal cancer. Gastrointest Cancer Res. 2007;1(2):57-63.