



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

DOCTORADO EN BIOMEDICINA Y FARMACIA

**ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DEL TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE MAMA BASADO EN ANTRACICLINAS Y
TAXANOS**

TESIS DOCTORAL
Virginia Bosó Ribelles

Directores:

Dr. Salvador F. Aliño Pellicer

Dr. Joaquín Montalar Salcedo

Dr. Jose Luis Poveda Andrés

Valencia 2016



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

D. Salvador F. Aliño Pellicer, Catedrático de Farmacología, de la Universitat de València,
D. Joaquín Montalar Salcedo, Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitari i
Politécnic La Fe de Valencia y José Luis Poveda Andrés, Jefe de Servicio de Farmacia y Director
del Área Clínica del Medicamento del Hospital Universitari i Politécnic la Fe de Valencia,

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por la Lda. **Virginia Bosó Ribelles**, titulado
“Estudio farmacogenético del tratamiento del cáncer mama basado en
antraciclinas y taxanos”, ha sido realizado en Hospital Universitario la Fe de
Valencia, en el Área Clínica del Medicamento, bajo nuestra dirección y
asesoramiento.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos la presentación
de la Tesis, para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Lo que firmamos en Valencia en 13 de mayo de dos mil dieciseis

D. Salvador F. Aliño Pellicer

D. Joaquín Montalar Salcedo

D. José Luis Poveda Andrés

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas a las que quiero agradecer el apoyo y la ayuda que me han prestado a lo largo de estos años.

En primer lugar, a mis directores. Por su guía, ánimo, sabiduría y paciencia. Sin ellos este proyecto no se habría materializado en una tesis doctoral. Al Dr. Salvador Aliño, por sus consejos y su inestimable ayuda en estos primeros pasos en el mundo de la farmacogenética. Al Dr. Joaquín Montalar, por su apoyo incondicional, estímulo constante y por abrirme las puertas del servicio de Oncología Médica. Al Dr. José Luis Poveda, como modelo profesional, por la confianza puesta en mí y por permitir que me dedicara a la investigación.

A los miembros de la Unidad de Farmacogenética, M^º José Herrero, Juane Megias y a todos los que han pasado por aquí: Luis Rojas, Jesús Ruiz, Chelo Jordán, María Galiana, de todos y cada uno de vosotros he aprendido.

A la Dra. Ana Santaballa, Laura Palomar y Helena de la Cueva, oncólogas del Hospital La Fe, por su ayuda inestimable en el reclutamiento de pacientes.

Al personal de enfermería de Hospital de Día y a enfermería de ensayos del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), por su dedicación e implicación en la extracción de muestras.

A las pacientes, porque después de tres años persiguiéndolas por pasillos de hospital siempre estuvieron dispuestas a colaborar.

Al IIS La Fe por concederme el contrato post-residencia que permitió la realización de este proyecto. Y al Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Cáncer y a su responsable, la Dra. Victoria Castel, por su apoyo.

Al Dr. Enrique Busó, de la Unidad Central de Investigación de la Universidad de Valencia, por su asistencia en el genotipado.

A David Hervás, de la Unidad de Bioestadística del IIS La Fe, por su ayuda en el procesado de datos.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital la Fe, por su apoyo en el día a día, en especial a la Dra. Remedios Marqués, a Eva Romá y a M^o José Álvarez.

A mi familia y mis amigos, por aguantar mis cambios de humor, por entender cuando me aislaba del mundo, por sacarme de casa, por provocar una risa. Y, sobre todo, a los que habéis estado ahí en estos últimos meses, sabía que estaba rodeada de gente excepcional pero ahora me lo habéis demostrado con creces.

A mis padres

ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
5FU	5-Fluorouracilo
AI	Inhibidor de la aromatasa
AVD	Actividades para la vida diaria
BHE	Barrera hematoencefálica
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CM	Cáncer de mama
CMF	Ciclofosfamida
CMOH	Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario.
CNP	<i>Copy number polymorphism</i>
CNV	<i>Copy number variant</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Citocromo P 450
dbSNP	<i>Database of Single Nucleotide Polymorphisms</i>
Doce	Docetaxel
Doxo	Doxorubicina
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
Epi	Epirubicina
EPP	Eritrodisestesia palmo-plantar
ERO	Especie reactiva del oxígeno
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
GLC	Biopsia del ganglio linfático centinela.
GST	Glutación-S-transferasa
GWAS	<i>Genome wide association studies</i>
HapMap-CEU	<i>Utah residents with Northern and Western European ancestry from the CEPH collection</i>
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HLGn	Hormona liberadora de gonadotropina
HUPLF	Hospital Universitari i Politènic la Fe
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IQ	Intervención quirúrgica
MAF	<i>Minor Allele Frequency</i>
NAT	N-acetil transferasa

Abreviatura	Descripción
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NOS	Óxido nítrico sintasa
Pacli	Paclitaxel
PD	Farmacodinamia
P-gp	Glicoproteína P
PGt	Farmacogenética
PGx	Farmacogenómica
pHW	P resultante de la prueba Ji-Cuadrado para el equilibrio de <i>Hardy-Weinberg</i>
PK	Farmacocinética
PS	<i>Performance status score</i>
QT	Quimioterapia
RAM	Reacciones adversas a los medicamentos
RE	Receptor de estrógeno
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i>
RH	Receptor hormonal
RNR	Ribonucleótido reductasa
RP	Receptor de progesterona
RPC	Respuesta patológica completa
RR	Riesgo Relativo
RT	Radioterapia
SG	Supervivencia global
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SOD	Superóxido dismutasa
SSE	Supervivencia sin enfermedad
ST	Sulfo transferasa
STRs	<i>Short tandem repeats</i>
TG	Tasa de genotipado
TLD	Toxicidad limitante de dosis
UGT	UDP-glucuronosil transferasa
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
VNTRs	<i>Variable Number of Tandem Repeats</i>

ÍNDICE

RESUMEN	19
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN.....	21
1. RESPUESTA A FÁRMACOS Y VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL.....	23
1.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA A FÁRMACOS.	24
2. FARMACOGENÉTICA.....	26
2.1. BIOMARCADOR, FARMACOGENÓMICA Y FARMACOGENÉTICA	26
2.2. VARIACIÓN GENÉTICA	27
2.3. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA.....	29
2.3.1. GWAS y estudios por genes candidatos.....	29
2.3.2. Tecnología	30
3. EL CÁNCER DE MAMA: LA MAGNITUD DEL PROBLEMA.....	31
3.1. EPIDEMIOLOGÍA	31
3.2. FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA.....	32
3.2.1. Factores de riesgo	32
3.2.2. Etiología.....	33
3.3. DIAGNÓSTICO.....	34
3.3.1. Clasificación molecular del cáncer de mama.	36
3.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.....	37
3.4.1. Estadios I, II y IIIA, y cáncer de mama operable en estadio IIIC.....	42
3.4.2. Estadio IIIB, en estadio IIIC inoperable, en estadio IV y recidivante, metastásico	45
3.5. TOXICIDAD DE LOS ANTINEOPLÁSICOS	46
4. FARMACOGENÉTICA Y CÁNCER DE MAMA.....	48
4.1. Taxanos.....	49

4.2. Antraciclinas	54
CAPÍTULO 2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
1. HIPÓTESIS	61
2. OBJETIVOS	61
CAPÍTULO 3 MATERIAL Y MÉTODOS	63
1. DISEÑO	65
2. PACIENTES	65
2.1. Criterios de inclusión	65
2.2. Criterios de exclusión	66
2.3. Aspectos éticos.....	66
3. VARIABLES CLÍNICAS.....	67
3.1. Obtención de datos clínicos	67
3.2. Datos clínicos.....	67
4. SELECCIÓN DE POLIMORFISMOS.....	69
5. MUESTRAS Y EXTRACCIÓN DE ADN.....	77
6. GENOTIPADO.....	77
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78
CAPÍTULO 4 RESULTADOS	81
1. GENOTIPADO.....	83
2. PACIENTES INCLUIDAS.....	86
3. SNPS ASOCIADOS CON TOXICIDAD EN PACIENTES TRATADAS CON DOCETAXEL.	89
3.1. Análisis por esquema de tratamiento con docetaxel.....	104
3.1.1. Toxicidad en pacientes tratadas con TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida).	104
3.1.2. Toxicidad en pacientes tratadas con TC (docetaxel, ciclofosfamida).	107
3.1.3. Toxicidad en pacientes tratadas con docetaxel en monoterapia o con monoclonal.....	109
4. SNPS ASOCIADOS CON TOXICIDAD EN PACIENTES CON PACLITAXEL.....	112

5. SNPS ASOCIADOS CON TOXICIDAD EN PACIENTES TRATADAS CON DOXORUBICINA. .	119
5.1. Análisis por esquema de tratamiento con doxorubicina.	123
5.1.1. Toxicidad en pacientes tratadas con AC (doxorubicina, ciclofosfamida).....	123
6. SNPS ASOCIADOS CON TOXICIDAD EN PACIENTES TRATADAS CON EPIRUBICINA.	126
7. RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.	135
CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN.....	139
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES	157
REFERENCIAS.....	161
ANEXOS	185
ANEXO 1. ESCALA DE KARNOFSKY Y ESCALA DE LA ECOG (EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP).....	187
ANEXO 2. CLASIFICACIÓN TNM DEL CM.....	189
ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	193
ANEXO 4. GRADO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO (SISTEMA MILLER Y PAYNE).....	197
ANEXO 5. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS ACONTECIDAS SEGÚN LA ESCALA CTCAE V4.0 DEL NCI.	199



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1.1 Factores de riesgo para el CM (orden creciente)	33
Tabla 1.2 Genes asociados con predisposición hereditaria a CM	34
Tabla 1.3 Clasificación histopatológica del CM: Ubicación del tumor y subtipo histológico relacionado	35
Tabla 1.4 Clasificación molecular del CM	37
Tabla 1.5 Principales fármacos quimioterápicos utilizados en el CM	38
Tabla 1.6 Hormonoterapia en CM	40
Tabla 1.7 Terapia dirigida en el CM	41
Tabla 1.8. Opciones de tratamiento sistémico adyuvante para mujeres con CM	43
Tabla 1.9. Esquemas QT adyuvantes más comunes	44
Tabla 1.10 SNPs relacionados con toxicidad de taxanos en la literatura	52
Tabla 3.1. Datos clínicos incluidos en el estudio	67
Tabla 3.2. Genes y polimorfismos incluidos en el estudio	70
Tabla 4.1. Resultados del genotipado de 75 SNPs relacionados con el tratamiento del CM	84
Tabla 4.2. Combinaciones de tratamiento administradas a las pacientes incluidas en el estudio	86
Tabla 4.3. Esquemas de quimioterapia administrados a las pacientes incluidas en el estudio	88
Tabla 4.4. Características de las pacientes tratadas con docetaxel (n=101)	89
Tabla 4.5. RAM observadas en las pacientes con docetaxel	90
Tabla 4.6. SNPs relacionados con toxicidad hematológica pacientes con docetaxel (n=101)	91
Tabla 4.7. SNPs relacionados con toxicidad gastrointestinal en pacientes con docetaxel (n=101).	92
Tabla 4.8. SNPs relacionados con otras toxicidades en pacientes con docetaxel (n=101)	93
Tabla 4.9. Resultado de los modelos de regresión logística Elastic Net para las toxicidades estudiadas en el grupo tratado con docetaxel (n=101).	94
Tabla 4.10. Características de las pacientes tratadas con TAC (n=39)	104
Tabla 4.11. RAMs observadas en las pacientes con TAC	105
Tabla 4.12. SNPs relacionados con toxicidad en pacientes con TAC	106
Tabla 4.13. Características de las pacientes tratadas con TC (n=13)	107
Tabla 4.14. RAMs observadas en las pacientes con TC	108

Tabla 4.15. Características de las pacientes tratadas con docetaxel ± monoclonal (n=49)	109
Tabla 4.16. RAMs observadas en las pacientes con Docetaxel con/sin monoclonal	110
Tabla 4.17. SNPs relacionados con toxicidad en pacientes con docetaxel con/sin monoclonal	111
Tabla 4.18. Características de las pacientes tratadas con paclitaxel (n=58)	112
Tabla 4.19. RAM observadas en las pacientes con paclitaxel	113
Tabla 4.20. SNPs relacionados con toxicidad hematológica en pacientes con paclitaxel (n=58)	114
Tabla 4.21. SNPs relacionados con toxicidad gastrointestinal en pacientes con paclitaxel (n=58)	114
Tabla 4.22. SNPs relacionados con toxicidad en pacientes con paclitaxel (n=58).	115
Tabla 4.23. Resultado de los modelos de regresión logística Elastic Net para las toxicidades estudiadas en el grupo tratado con paclitaxel (n=58)	116
Tabla 4.24. Características de las pacientes tratadas con doxorubicina (n=79)	119
Tabla 4.25. RAMs observadas en las pacientes con doxorubicina	120
Tabla 4.26. SNPs relacionados con toxicidad hematológica pacientes tratadas con doxorubicina (n=79)	121
Tabla 4.27. SNPs relacionados con toxicidad gastrointestinal en pacientes tratadas con doxorubicina (n=79)	121
Tabla 4.28. Resultado de los modelos de regresión logística Elastic Net para las toxicidades estudiadas en el grupo tratado con doxorubicina (n=79).	122
Tabla 4.29. Características de las pacientes tratadas con AC (n=40)	123
Tabla 4.30. RAM observadas en las pacientes con AC	124
Tabla 4.31 SNPs relacionados con toxicidad en pacientes con AC (n=40)	125
Tabla 4.32. Características de las pacientes tratadas con epirubicina (n=32)	126
Tabla 4.33. RAM observadas en las pacientes con epirubicina	127
Tabla 4.34. SNPs relacionados con toxicidad hematológica en pacientes en tratamiento con epirubicina (n=32)	128
Tabla 4.35. SNPs relacionados con toxicidad gastrointestinal en pacientes en tratamiento con epirubicina (n=32)	128
Tabla 4.36. Resultado de los modelos de regresión logística Elastic Net para las toxicidades estudiadas en el grupo tratado con epirubicina (n=32)	129
Tabla 4.37. Características de las pacientes en tratamiento neoadyuvante (n=38)	135
Tabla 4.38. Características de las pacientes en tratamiento neoadyuvante (n=38)	136
Tabla 4.39. Resultado de los modelos de regresión logística Elastic Net para la R _{Pc} en pacientes con tratamiento neoadyuvante (n=38)	137

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1.1. Fuentes de variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos	24
Figura 1.2. Consecuencias de la presencia de SNPs	29
Figura 1.3. Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad por cada 100000 personas y año (2012)	32
Figura 1.4 Individualización del tratamiento del CM las características clínicas, biología tumoral y la Farmacogenética	49
Figura 1.5. Transporte y metabolismo de los taxanos	51
Figura 1.6. Transporte y metabolismo de doxorubicina	55
Figura 4.1. Neutropenia grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel	95
Figura 4.2. Neutropenia febril en pacientes tratadas con docetaxel	96
Figura 4.3. Diarrea grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel	98
Figura 4.4. Reacciones infusionales grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel	100
Figura 4.5. Mucositis grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel	101
Figura 4.6. Náuseas grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel	102
Figura 4.7. Neurotoxicidad grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel	103
Figura 4.8. Mucositis grado ≥ 2 en pacientes tratadas con paclitaxel	117
Figura 4.9. Neurotoxicidad grado ≥ 2 en pacientes tratadas con paclitaxel	118
Figura 4.10. Mucositis grado ≥ 2 en pacientes tratadas con doxorubicina	122
Figura 4.11. Anemia grado ≥ 2 en pacientes tratadas con epirubicina	130
Figura 4.12. Náuseas grado ≥ 2 en pacientes tratadas con epirubicina	131
Figura 4.13. Vómitos grado ≥ 2 en pacientes tratadas con epirubicina	132
Figura 4.14. Neutropenia grado ≥ 2 en pacientes tratadas con epirubicina	133
Figura 4.15. Neutropenia febril en pacientes tratadas con epirubicina	134

RESUMEN

Existe una importante variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos que condiciona que no sea fácil predecir la efectividad o seguridad de un fármaco en un paciente concreto. La Farmacogenética (PGt) estudia el vínculo entre las variaciones en la secuencia de ADN de un paciente y su respuesta al tratamiento farmacológico. La variación de un único nucleótido puede tener consecuencias dramáticas en la respuesta al tratamiento. Por ello, la identificación de variantes que alteren la función o expresión de las proteínas implicadas en la PK/PD de los fármacos y su efecto final sobre la eficacia y la seguridad es el objetivo de la PGt.

El Cáncer de Mama (CM) es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres. A pesar de que la farmacoterapia ha avanzado enormemente, la quimioterapia clásica basada en antraciclinas y taxanos sigue siendo fundamental en el tratamiento del CM en diferentes estadios.

Docetaxel y paclitaxel son fármacos que sufren metabolismo por enzimas del citocromo P 450 y también son sustrato de la familia de transportadores ATP, como la glicoproteína P. Las antraciclinas también son sustrato de estos transportadores, pero son metabolizadas por acción de carbonil reductasas y aldoketoreductasas. En varios trabajos se han puesto de manifiesto asociaciones entre variantes en los genes que codifican para proteínas implicadas en estos procesos y la toxicidad/respuesta a antraciclinas y taxanos.

Existe un segundo grupo de genes implicado tanto en el mecanismo de acción como en la toxicidad de taxanos y antraciclinas. Se trata de genes implicados en la generación de estrés oxidativo, reparación del ADN y la respuesta antioxidante, como *NOS3* o *SOD2*. Hasta el momento se ha estudiado muy poco la implicación de este grupo de genes en la toxicidad y en la respuesta de taxanos y antraciclinas.

En este estudio se incluyeron 157 pacientes con diagnóstico histológico de CM que iban a iniciar tratamiento antineoplásico basado en antraciclinas (doxorubicina, epirubicina) y taxanos (docetaxel, paclitaxel) y logramos identificar variantes genéticas relacionadas con las principales toxicidades de estos fármacos, así como con la respuesta patológica completa en pacientes con tratamiento neoadyuvante.

La neutropenia es una de las más importantes toxicidades de docetaxel y en nuestro trabajo estuvo asociada con ciertas variantes de *NOS3*, gen que codifica para la óxido nítrico sintasa y está relacionado con los niveles de óxido nítrico, en mujeres tratadas con docetaxel y filgrastim. Este mismo gen se relacionó con la neutropenia febril. *NOS3* también estuvo asociado a neutropenia en pacientes en tratamiento con doxorubicina y en pacientes que recibieron simultáneamente ambos antineoplásicos.

ABCB1, gen que codifica para la glicoproteína P, se asoció con la diarrea en este grupo de pacientes, con un menor riesgo para aquellas con variantes relacionadas con una menor actividad de la bomba.

La neurotoxicidad es una de las reacciones adversas de los taxanos con mayores consecuencias a largo plazo. En este trabajo encontramos la asociación de varios genes implicados en la generación de estrés oxidativo con neurotoxicidad en pacientes tratadas con paclitaxel. En concreto *ERCC1*, que interviene en procesos de reparación del ADN, y *SOD2* que codifica para la superóxido dismutasa.

La mielosupresión y las reacciones adversas gastrointestinales son las más importantes toxicidades de epirubicina. En el grupo de pacientes en tratamiento con FEC, dos SNPs en el gen que codifica para uno de los principales enzimas responsables del metabolismo de epirubicina, *CBR3*, se asociaron con mayor riesgo de anemia, así como SNPs en *ABCB1* y la *UGT* se asociaron con reacciones adversas gastrointestinales.

En el contexto del tratamiento neoadyuvante, la respuesta patológica completa (R_{Pc}) es un marcador subrogado de respuesta para la predicción de resultados a largo plazo, como la supervivencia global. En este trabajo, 4 polimorfismos fueron seleccionados como predictores de la R_{Pc}, destacando dos SNPs en *ABCB1* que suponen una menor actividad en la bomba y, por tanto, una menor expulsión de fármaco de la célula.

Así, en una cohorte de pacientes en tratamiento con antraciclina y taxanos hemos encontrado asociaciones con la respuesta/toxicidad de la QT tanto en genes implicados en el transporte/metabolismo de los fármacos, como genes implicados en los procesos de generación de estrés oxidativo y respuesta antioxidante. Siendo este el primer trabajo que establece relaciones entre este segundo grupo de genes y la respuesta al tratamiento con taxanos en esquemas exentos de platinos.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1. RESPUESTA A FÁRMACOS Y VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

La respuesta a los medicamentos varía considerablemente de unos individuos a otros y no es fácil predecir la efectividad o la seguridad de un fármaco concreto en un determinado paciente. El mismo medicamento administrado a distintos pacientes con el mismo diagnóstico y síntomas no provoca la misma respuesta en todos ellos, es decir, una dosis efectiva y segura en un individuo puede ser subterapéutica o tóxica en otros.

Existe un enorme margen de mejora en lo concerniente a las tasas de efectividad de los tratamientos farmacológicos que están entre un 20 - 80% en general y bajan hasta un 25 - 30% en patología oncológica [1]. Por otro lado, las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son responsables de más del 3% de las hospitalizaciones en los países desarrollados, además de suponer un gasto sustancial para el sistema sanitario [2]. En España, las RAM afectan a una proporción no despreciable de la población general, alcanzando alrededor del 10% de los pacientes hospitalizados [3].

Esta aparente mala respuesta a los medicamentos ocurre a pesar de los estrictos requisitos que deben cumplir para ser aprobados: es necesaria la realización de ensayos clínicos que permitan establecer su farmacocinética, la eficacia para una indicación determinada y demostrar su perfil de seguridad. En este proceso cerca del 80% de los medicamentos en investigación que acceden a los ensayos clínicos son retirados en algún momento de su desarrollo por problemas de eficacia y / o toxicidad [4].

Pero, a pesar de esto, una vez los medicamentos son comercializados, las diferencias entre la *eficacia* probada en los ensayos clínicos y la *efectividad* observada en la práctica clínica son notables, y serán tanto más grandes cuanto mayores sean las diferencias entre las condiciones ideales de los ensayos clínicos, donde los participantes deben cumplir unos

estrictos criterios de inclusión y son sometidos a un seguimiento exhaustivo, y las condiciones de utilización del medicamento en la vida real, donde el medicamento es utilizado en una población heterogénea que incluye ancianos, pacientes con comorbilidades, etc. [5].

Así, tan importante es medir y determinar la eficacia de los medicamentos, como asegurar que su utilización es óptima, es decir, que están produciendo el máximo beneficio posible. Para ello será necesario establecer cuál es el resultado real de su utilización en la salud de la población y desarrollar herramientas que nos permitan controlar esa variabilidad en la respuesta a los fármacos, para poder optimizar al máximo los beneficios de los tratamientos [6].

1.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA A FÁRMACOS.

La respuesta a los fármacos es un proceso altamente complejo determinado por múltiples factores como la edad, sexo, peso, comorbilidades, dieta, hábitos como el tabaquismo, interacciones medicamentosas, adherencia al tratamiento, etc. Pero considerar únicamente estos factores puede ser insuficiente y la variabilidad interindividual puede explicarse, en gran parte, por **diferencias determinadas genéticamente** en las enzimas responsables del metabolismo de los fármacos, sus transportadores y sus dianas farmacológicas (**Figura 1.1**).

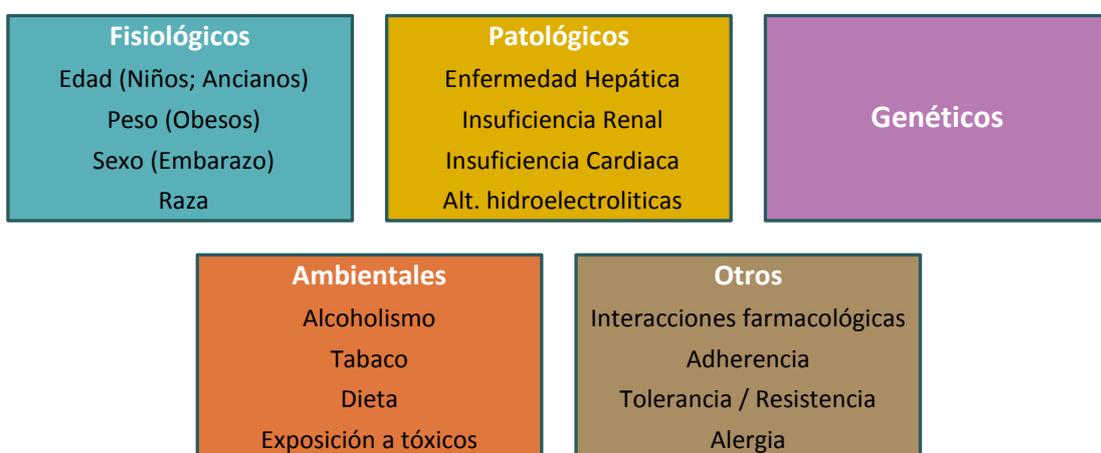


Figura 1.1. Fuentes de variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos.

Tras ingresar en el organismo, un medicamento va a sufrir una serie de procesos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) que van a determinar la llegada a la biofase y su interacción con la diana farmacológica para desencadenar la respuesta. La PK engloba los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción mientras que la PD comprende los procesos que ocurren cuando el fármaco o sus metabolitos interactúan con la diana farmacológica. En todos estos procesos intervienen una serie de uniones con transportadores específicos, enzimas responsables de la biotransformación y receptores [7].

La absorción en el tracto gastrointestinal se produce por difusión pasiva en la mayor parte de los casos, pero en otros tantos se van a necesitar transportadores específicos, todos ellos de expresión variable. Además, el efecto de primer paso hepático va a condicionar significativamente la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica. La biotransformación hepática de los xenobióticos en compuestos más polares que puedan excretarse con facilidad depende de enzimas que presentan polimorfismos genéticos clínicamente relevantes [8,9].

Esencialmente, todas las principales enzimas humanas responsables de la modificación de grupos funcionales, tanto de Fase I (oxidaciones, reducciones e hidrólisis: citocromo P450, ALDH, ADH, etc.) como de Fase II (conjugaciones con sustituyentes endógenos: UDP-glucuronosil transferasa (UGTs), glutatión-S-transferasa (GST), N-acetil transferasa (NAT), sulfotransferasa (ST), etc.) están sujetas a variaciones en su funcionalidad que dependen de la edad, el sexo o la presencia de enfermedades asociadas pero, sobre todo, presentan polimorfismos genéticos. Estas variaciones genéticas pueden conducir a una actividad enzimática reducida o incluso ausente y, en algunos casos menos frecuentes, incluso a actividad aumentada del enzima que van a llevar a variaciones en las concentraciones plasmáticas de fármaco, muy importantes sobre todo en fármacos de estrecho margen terapéutico [8,9].

En los procesos que intervienen en la excreción de los fármacos, como la secreción tubular, también intervienen transportadores (transportador de aniones orgánicos, OAT y el de cationes orgánicos, OCT), cuya expresión variable responde a razones genéticas. Además, una vez alcanzada la biofase, la unión entre el fármaco y su diana depende de la medida en que esta proteína se encuentre expresada en la biofase. Variantes genéticas en los genes que codifican para el receptor, transportador o enzima diana van a producir alteraciones en la respuesta [8,9].

Es decir, todas estas proteínas que determinan la PK/PD de un medicamento están codificadas por genes cuya expresión difiere de unos individuos a otros, lo que explica gran parte de estas diferencias en la respuesta a los medicamentos. Por ello, es razonable pensar que se puede predecir la respuesta a los medicamentos de los individuos a partir de sus características genéticas.

La medicina individualizada ha experimentado un gran impulso en la última década. La finalización del Proyecto Genoma Humano y el Proyecto Internacional HapMap, las mejoras en las herramientas bioinformáticas para el procesamiento de grandes cantidades de datos y otras tecnologías avanzadas, han permitido el gran avance que está experimentado y han generado grandes expectativas respecto al desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico y tratamiento basadas en la información genética propia del individuo.

La **Farmacogenética** (PGt) y la **Farmacogenómica** (PGx) van a aplicar estas tecnologías para optimizar la seguridad y efectividad de los fármacos, adaptados al perfil genético del paciente, basándose en la premisa de que los medicamentos presentan una mayor o menor variabilidad interindividual con relación a la eficacia y a la toxicidad.

2. FARMACOGENÉTICA

2.1. BIOMARCADOR, FARMACOGENÓMICA Y FARMACOGENÉTICA

Tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como la *Federal Drug Administration* (FDA) estadounidense, han adoptado el documento redactado por la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) sobre "*Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories*", el ICH Topic E15 [10].

En este documento se dan las siguientes definiciones:

Biomarcador genómico

Un biomarcador genómico es una característica medible del ADN y/o del ARN que es indicativa de procesos biológicos normales, procesos patogénicos, y/o de la respuesta a la terapia o a otras intervenciones. Un biomarcador genómico podría ser por ejemplo la medición de la expresión, de la función o de la regulación de un gen. También puede consistir en una o más características del ARN (polimorfismos de nucleótido único -SNPs-, haplotipos, modificaciones como la metilación, cambios en el número de copias, inserciones, deleciones, etc.) y/o ARN (secuencias, niveles de expresión, procesado, microARN, etc.)

Farmacogenómica

La farmacogenómica (*PGx*) se define como el estudio de las variaciones de las *características del ADN y ARN* en relación con la respuesta a fármacos.

Farmacogenética

La farmacogenética (*PGt*) es un subconjunto de la PGx y se define como el estudio de las variaciones en la *secuencia del ADN* en relación con la respuesta a fármacos.

Según el ICH15, los términos PGx y PGt son aplicables a actividades como el descubrimiento de nuevos fármacos, desarrollo de fármacos y práctica clínica. La *respuesta a fármacos*, contenida en la definición, incluye los procesos farmacocinéticos (absorción, disposición...) y los efectos del fármaco (PD, eficacia, efectos secundarios...). La PGx y la PGt no incluyen otras disciplinas como son la proteómica y la metabolómica.

2.2. VARIACIÓN GENÉTICA

Entendemos como variación genética a aquellos cambios que se producen en la secuencia de bases del ADN. Cabe distinguir entre:

- **Mutación:** variación poco frecuente y que presenta evidente efecto patogénico.
- **Polimorfismo:** cambio que no suele tener relevancia clínica y está presentes en más de un 1% de la población. Sin embargo, algunos polimorfismos presentan una frecuencia inferior al 1% en población general y actualmente se considera que cualquier

polimorfismo “inocente” individualmente en conjunción con otros polimorfismos puede originar susceptibilidad [11].

Existen diferentes tipos de polimorfismos genéticos como:

- *Short Tandem Repeats (STRs) o Microsatélites*: polimorfismos de número variable de repeticiones en tándem de unidades de repetición muy cortas.
- *Variable Number of Tandem Repeats (VNTRs) o Minisatélites*: polimorfismos de número variable de repeticiones en tándem de unidades de repetición de tamaño intermedio.
- *Copy Number Variant (CNV) o Copy Number Polymorphism (CNP)*: variaciones del número de grandes segmentos cromosómicos (1Kb a Mb).
- *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLPs)*: polimorfismo de dianas de restricción una base/enzima restricción.

Pero, los polimorfismos con mayor interés en PGt son los **Single Nucleotide Polymorphism (SNPs)** o Polimorfismos de Nucleótido Único, que son polimorfismos originados por variación de un solo nucleótido de la secuencia, y que representan el 90% de la variabilidad genética de nuestro genoma, apareciendo un cambio de nucleótido aproximadamente cada mil bases.

Actualmente se admite que todos los genes humanos están sometidos a una alta tasa de polimorfismo genético, y que muchos de estos polimorfismos pueden conducir a alteraciones funcionales significativas, sobre todo aquellos que resultan en una expresión alterada del gen o en una actividad diferente del producto génico, y que van a ser objeto de estudio de la PGt. Un cambio en la secuencia de nucleótidos puede conducir a cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína que se traduzcan en alteraciones de la actividad enzimática, la estabilidad de la proteína o la afinidad de unión por su ligando. Estas variaciones genéticas tendrán consecuencias en la eficacia y seguridad de los fármacos principalmente cuando se den, tal y como se representa en la **Figura 1.2**, en [12]:

- **Enzimas metabólicos**: en la mayoría de los genes que codifican enzimas responsables de la biotransformación de fármacos se han encontrado polimorfismos que permiten clasificar a los individuos en metabolizadores normales, intermedios, lentos o ultrarrápidos, según su actividad. Entre los responsables de las reacciones oxidativas de Fase I cabe destacar los enzimas del sistema del citocromo P 450, que participan en el metabolismo de la mayoría de fármacos.

- **Transportadores:** proteínas con capacidad para transportar fármacos ya sea facilitando la absorción en el tubo digestivo, la eliminación biliar o urinaria, el paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE), etc. como por ejemplo la glicoproteína P (P-gp), codificada por el gen *ABCB1* (*ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1*) que regula el transporte de múltiples fármacos.
- **Dianas farmacológicas:** existen muchos polimorfismos que afectan a receptores y otras dianas de fármacos.

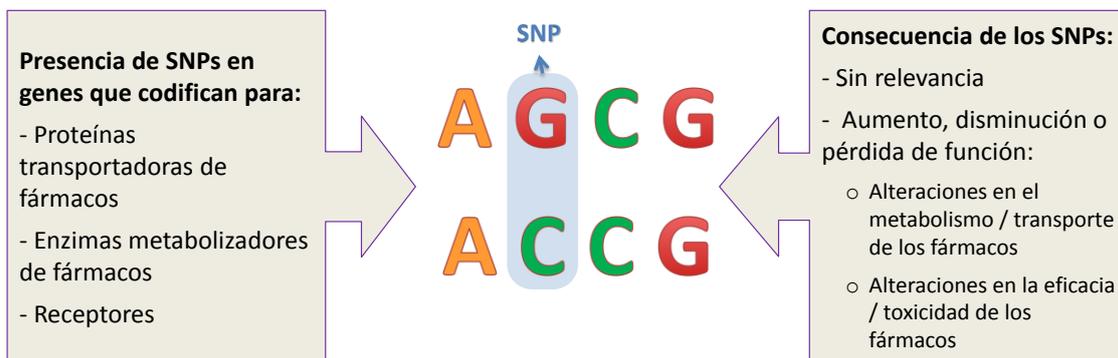


Figura 1.2. Consecuencias de la presencia de SNPs [13].

2.3. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA

2.3.1. GWAS y estudios por genes candidatos

En PGt la respuesta a los medicamentos viene determinada por la combinación de genes primarios, genes secundarios y factores ambientales y, además, las variaciones en la respuesta a fármacos más conocidas son variaciones de carácter monogénico que dividen a la población en función de la presencia / ausencia (actividad / inactividad) de este carácter [12].

En PGt son muy eficaces los estudios de asociación, que consisten básicamente en seleccionar un grupo de individuos con un fenotipo (respuesta / no respuesta, RAM / no RAM) y otro grupo con el fenotipo contrario y analizar en ellos un conjunto de SNPs. Esto se hace generalmente mediante dos aproximaciones, diferentes pero complementarias: los estudios por genes candidatos y los GWAS (*Genome Wide Association Studies*).

Los estudios por **genes candidatos** se basan en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y su farmacología y parten de la hipótesis de que variaciones genéticas en genes que participan de la PK/PD del fármaco, van a afectar su eficacia/toxicidad. Los resultados positivos en este tipo de estudios son fáciles de interpretar y pueden proporcionar información clínicamente útil, aunque un resultado negativo puede interpretarse de diversas maneras, ya que generalmente estos estudios carecen del suficiente tamaño muestral para detectar efectos. Los **GWAS** estudian globalmente todo el genoma del individuo para encontrar relaciones con el efecto de los fármacos. Parten de la hipótesis de que cualquier variación genética en el genoma puede contribuir a la variación en la respuesta al fármaco (fenotipo claramente definido). Por lo tanto, carecen del sesgo de selección de los estudios por genes candidatos y pueden identificar varios polimorfismos que contribuyan al efecto. Pero en contra, necesita de tamaños muestrales muy elevados y generalmente es difícil interpretar los resultados positivos encontrados [14,15].

Así, en PGt los estudios por genes candidatos han dado muy buenos resultados y presentan muchas ventajas ya que necesitan muestras más pequeñas y los resultados son fácilmente interpretables.

2.3.2. Tecnología

El proceso continuo de la investigación en PGt es complejo y también lo es su implementación en clínica. Así, siendo una herramienta con mucho potencial para mejorar el resultado clínico de los pacientes, la traducción de los resultados de la investigación a la práctica clínica está siendo un proceso muy lento.

En este sentido, la tecnología utilizada y la disponibilidad de herramientas informáticas para la toma de decisiones tienen gran relevancia. Frente a la determinación de SNPs concretos, el diseño de paneles de genes o la utilización de arrays tiene la ventaja de permitir determinar simultáneamente un número elevado de polimorfismos en genes candidatos que formen parte de las vías metabólicas de nuestros fármacos diana e, incluso, de tratamientos concomitantes frecuentes en el tipo de paciente estudiado.

Este sistema permite genotipar simultáneamente polimorfismos candidatos para los que existen evidencias de las posibles asociaciones con el objetivo de confirmarlas, así como

incluir otros polimorfismos en genes con un papel menos definido según la literatura, en un nivel exploratorio, con el objetivo de generar hipótesis acerca de su posible papel.

Además, si lo trasladamos a la clínica, los paneles de genes tienen la ventaja de que los resultados pueden estar disponibles antes de la prescripción del medicamento y se pueden utilizar como un parámetro más de los que ya se tienen en cuenta como la edad, peso, sexo, creatinina, alergias, tratamientos farmacológicos concomitantes, etc. Ejemplo de esta tecnología es el DMET Plus array de Affymetrix® que permite determinar simultáneamente 1.936 marcadores en 225 genes en cada paciente y cubre muchos, sino todos, los fármacos de riesgo según el genotipo. Mucho más económico, la plataforma MassARRAY de Sequenom® permite determinar aproximadamente 40 marcadores en 40 pacientes simultáneamente (1.600 determinaciones), siendo el diseño del panel de marcadores decisión del usuario, que puede incluir los polimorfismos que afectan a los fármacos más utilizados en su ámbito, o aquellos para los que existen más evidencias, etc. [16,17].

3. EL CÁNCER DE MAMA: LA MAGNITUD DEL PROBLEMA

3.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de cáncer en España en 2012 fue de 215.534 casos (alrededor de las 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%. La predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población ≥ 65 años [18]. En mujeres, la incidencia de cáncer en España es algo superior a la tasa mundial y algo inferior a la tasa de los países más desarrollados [19].

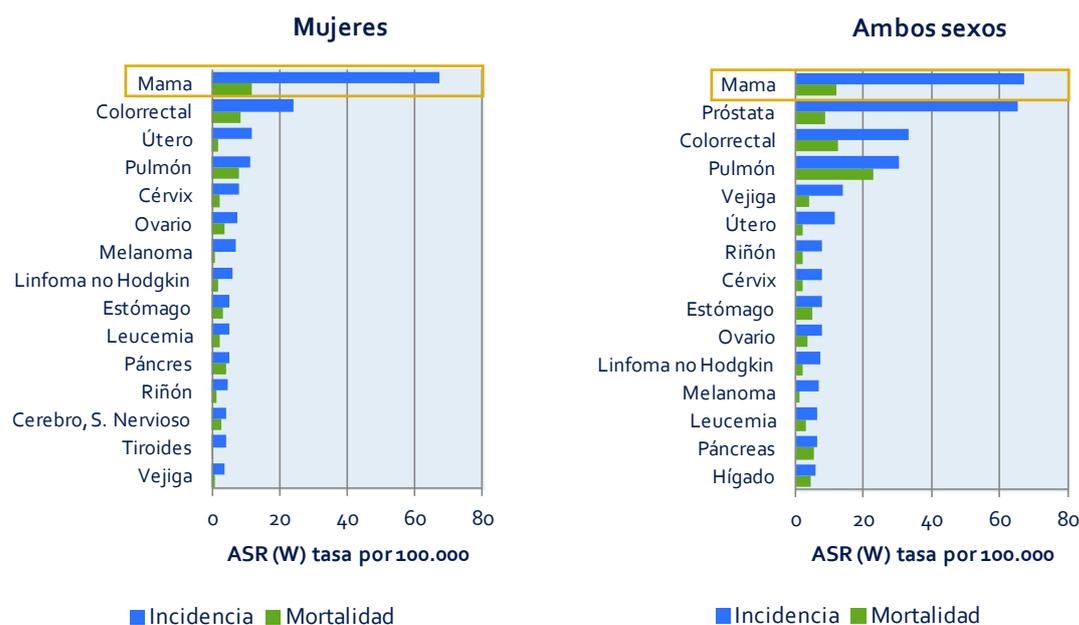


Figura 1.3. Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad por cada 100000 personas y año (2012) (Adaptado de [19]).

Más del 99% de los casos de Cáncer de Mama (CM) ocurren en pacientes de sexo femenino. Además es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres (29,0% de los cánceres nuevos en mujeres en 2012 y el 11,7% de los casos nuevos de cáncer en 2012 en ambos sexos) [19]. En mujeres, el CM es el que tiene la mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años (29,0%, 15,5% y 40,8%, respectivamente). Respecto al total de población, el CM ocupa el cuarto lugar en incidencia con el 11,7% de la incidencia total, por detrás del cáncer colorrectal (15%), de próstata (12,9%) y de pulmón (12,4%). Es el tercero en mortalidad con un 5,9%, por detrás del cáncer de pulmón (20,6%) y del cáncer colorrectal (14,3%); y el CM es el que tiene una prevalencia a 5 años más alta (17,9%) [19]. En la **Figura 1.3** se muestran las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad por cada 100000 personas y año (2012).

3.2. FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA

3.2.1. Factores de riesgo

Muchos son los factores de riesgo asociados al desarrollo de CM, destacando el sexo, edad, factores reproductivos, historia personal y familiar, predisposiciones genéticas y factores

ambientales. Estos factores relacionados con un mayor riesgo de CM se resumen en la **Tabla 1.1**.

Tabla 1.1 Factores de riesgo para el CM [20].

Factor de riesgo	RR
Hiperplasia atípica y un pariente de primer grado con CM	10
Dos parientes de primer grado con CM	5
Enfermedad de mama proliferativa con atipia	> 4
Historia previa de CM (in situ o invasivo)	> 4
Edad avanzada	> 4
Aumento de la densidad mamaria en la mamografía	2 - 4
Radiación en el pecho significativa	2 - 4
Historia de cáncer de endometrio/ovario	2 - 4
Nivel económico alto	2 - 4
Obesidad post-menopáusica	2 - 4
Pariente de primer grado con CM	2 - 4
Edad >30 en el primer parto o nulípara	2 - 4
Enfermedad de mama proliferativa sin atipia	2
Estilo de vida sedentario	1,1 - 1,9
Densidad ósea aumentada	1,1 - 1,9
Menopausia > 55 años	1,1 - 1,9
Consumo de alcohol moderado (2-3 bebidas/día)	1,1 - 1,9
Menarquia <12 años	1,1 - 1,9
Reemplazo hormonal posmenopáusico (estrógenos con o sin progestágenos)	1,5
Cualquier enfermedad benigna de la mama	1,5

RR: Riesgo Relativo

3.2.2. Etiología

El CM es una enfermedad multifactorial en la que intervienen tanto factores **ambientales** como **genéticos**. De todos los CM, un 75% son esporádicos, un 20-25% se consideran de agregación familiar no asociados a mutaciones y solo un 5-10% de los casos se encuentran asociados a alteraciones genéticas (mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, genes de alta penetrancia que se transmiten mediante un patrón de herencia autosómica dominante) [21,22]. Estos genes aumentan de forma significativa el riesgo de padecer CM y se transmiten mediante un patrón autosómico dominante, afectando a múltiples generaciones.

La frecuencia de las mutaciones en genes de alta penetrancia (resumidos en **Tabla 1.2**), en la población general es muy baja pero, cuando aparecen, el riesgo que confieren es muy alto (RR>10). La identificación de mutaciones en línea germinal de los genes de alta penetrancia permite estimar aproximadamente el riesgo de padecer CM a lo largo de la vida y permite individualizar seguimiento más oportuno de cada paciente.

Tabla 1.2 Genes asociados con predisposición hereditaria a CM [23].

Gen	Síndrome	
BRCA1 BRCA2	CMOH	Genes supresores de tumores. Están implicados en diferentes procesos celulares, destacando su función como genes reparadores del ADN. Su alteración induce una estabilidad genética que favorece el proceso de degeneración neoplásica.
TP53	Li-Fraumeni	Gen "guardián de la célula". sus alteraciones en línea germinal causan este síndrome, caracterizado por una predisposición hereditaria a múltiples tumores entre los que destacan el CM, sarcomas leucemias, tumores cerebrales y glándula suprarrenal etc.
PTEN	Cowden	Las alteraciones la línea germinal predisponen a este síndrome caracterizado por la predisposición al CM y tiroides y lesiones hamartomatosas tanto cutáneas como digestivas.
LKBI-STK11	Peutz-Jeghers	Alteraciones en línea germinal están asociadas a este síndrome se caracteriza por la aparición de una poliposis hamartomatosa intestinal, alteraciones mucocutáneas y un riesgo incrementado de CM y cáncer de páncreas

CMOH: Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario.

De entre los factores ambientales que intervienen en la carcinogénesis mamaria cabe destacar la exposición a **radiación**, especialmente en edades tempranas; hábitos **dietéticos** como la ingesta diaria de alcohol y las dietas ricas en grasas; y factores **hormonales** como la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas con estrógenos no conjugados que aumenta el riesgo de CM.

3.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CM se realiza mediante técnicas de imagen, fundamentalmente mamografía, y por el análisis del tejido afectado (diagnóstico histológico y molecular). Es necesaria también la determinación de afectación locorregional ganglionar y el estudio de extensión a distancia. Además, una buena **historia clínica** es fundamental y está dirigida a

evaluar el riesgo de cáncer y establecer la presencia o ausencia de síntomas indicativos de enfermedad de mama y establecer la sintomatología actual (*Performance status*) [24,25] (Ver **Anexo 1**).

Actualmente, el **diagnóstico por imagen** se realiza por mamografía, ecografía o resonancia magnética. La elección inicial debe ser individualizada para cada paciente en función de la edad y las características de las lesiones [24,26].

El análisis microscópico de una pequeña muestra de la lesión (biopsia) o **diagnóstico histológico** es uno de los factores pronósticos más importantes y va a condicionar el tratamiento de la enfermedad. Las principales técnicas utilizadas son la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia por punción con aguja gruesa (BAG) y la biopsia asistida por vacío [26,27]. En la **Tabla 1.3** se describen los tipos histológicos de CM.

Tabla 1.3 Clasificación histopatológica del CM: Ubicación del tumor y subtipo histológico relacionado [28,29].

Ubicación	Grado invasión	Subtipo Histológico	Observaciones
Ductal	In situ	Cribiforme; Sólido; Papilar; Micropapilar; Comedocarcinoma	Ductal in situ (CDIS): puede evolucionar a invasivo. La mayoría (80%) no se manifiesta clínicamente, y se diagnostica mediante mamografía.
	Infiltrante	Ductal Clásico; Medular; Papilar; Tubular; Mucinoso	Ductal infiltrante (CDI) o invasivo: tipo histológico más frecuente (70-80%).
Lobulillar	In situ		Lobulillar in situ (CLIS): se considera marcador potencial de carcinogénesis, más que un verdadero cáncer.
	Infiltrante	Invasivo con componente predominante in situ; Invasivo	Lobulillar infiltrante (CLI) comprende aprox. el 10%, y se caracteriza por un mayor % de tumores multicéntricos, en la misma mama o en la contralateral.
Pezón		Enf Paget, SAI; Enf Paget con carcinoma intraductal; Enf Paget con CDI	
Otros		Carcinoma indiferenciado; Metaplásico	
Subtipos que se presentan en la mama, pero no se consideran CM típicos		Tumor filoide; Angiosarcoma; Linfoma primario	

Una vez completado el diagnóstico histológico es necesario determinar la extensión tumoral en lo que respecta tanto a su crecimiento local como a su diseminación regional y a distancia. Este proceso es lo que se define como **estudio de extensión** y permite clasificar los

tumores en estadios, lo que tiene una gran importancia por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

La clasificación mediante los **sistemas de estadiaje** permite clasificar a las pacientes de una forma homogénea. Esto facilita la elección del tratamiento, la comparación de factores pronósticos y de resultados terapéuticos entre grupos, así como facilitar la evaluación estadística de datos clínicos [30]. Existen numerosos sistemas de estadiaje pero el más extendido es el desarrollado por el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, la clasificación TNM (tumor-ganglio-metástasis) (Ver **Anexo 2**) [30].

3.3.1. Clasificación molecular del cáncer de mama.

Durante muchos años el CM se ha considerado como una única enfermedad con diferentes características clínicas, morfológicas y biológicas. Muchas de estas características tienen valor pronóstico o predictivo y son útiles para guiar el tratamiento como la edad, tamaño tumoral, afectación axilar, grado histológico, expresión de receptores hormonales definida por inmunohistoquímica, expresión de Her2, etc. Pero los parámetros clínicos y anatomopatológicos clásicos no permiten explicar por si solos estas diferencias entre los diferentes comportamientos biológicos de la enfermedad [25,26].

Los estudios de expresión génica han podido determinar subgrupos con perfiles de expresión diferencial y con un comportamiento biológico diferente [31]. Esto ha permitido definir una nueva clasificación molecular dividiendo el CM en diferentes subtipos con relevancia biológica y clínica [32,33]: *luminal A*, *luminal B*, *basal-like*, *HER2-enriched* y *normal-like*. Estos subtipos están relacionados con alteraciones moleculares mayores como la expresión de receptores hormonales y de HER2 y los tipos celulares mamarios. Se pueden encontrar en todos los estadios de CM, desde el carcinoma in-situ al inflamatorio y el metastásico [34–36] y muestran particularidades epidemiológicas, diferentes tasas de respuesta al tratamiento y diferentes resultados (Ver **Tabla 1.4**).

Tabla 1.4 Clasificación molecular del CM (Adaptado de [26]).

Subtipo	Receptores hormonales	HER2/neu	KI-67
<i>Luminal A</i>	RE (+), RP (+)	Negativo	Bajo (<14%)
<i>Luminal B</i>	RE (+), RP (+)	Negativo / Baja expresión	Alto (>14%)
<i>Her2/neu positivo</i>	RE (-), RP (-)	Alta expresión	Alto
<i>Basal like (triple negativo)</i>	RE (-), RP (-)	Negativo	Alto

RE: receptor estrógenos; RP: Receptor progesterona; Ki-67: índice de proliferación

Los tumores **luminal A** (50-60% del total) son menos proliferativos, poco quimiosensibles, pero altamente sensibles a la hormonoterapia. Por otro lado, los **luminal B** (10-20%), **HER2-enriched** (15-20%) y **basal like** (10-20%) son generalmente resistentes a la hormonoterapia pero sensibles a quimioterapia (QT) [37]. En función del subtipo existen recomendaciones para la terapia sistémica: los tumores Luminal A requieren tratamiento endocrino que también se da a los pacientes con tumores Luminal B. La QT está indicada para la mayoría de las pacientes con tumores Luminal B, tumores HER2 + también tratadas con trastuzumab y tumores ductales triple negativos [38].

3.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

El objetivo del tratamiento del CM será distinto en función del estadio del que se trate. Mientras que en estadios precoces se pretende lograr la curación de la enfermedad, en el cáncer avanzado y metastásico el objetivo del tratamiento es crónico o paliativo en función de la afectación.

En el tratamiento del CM cabe distinguir entre el tratamiento locorregional (cirugía y radioterapia (RT)) y el tratamiento farmacológico sistémico. El *tratamiento farmacológico* del CM se basa en tres pilares fundamentales: la **quimioterapia**, la **hormonoterapia** y la **terapia dirigida**. En las **Tabla 1.5, 1.6 y 1.7** se describe el mecanismo de acción, indicaciones y reacciones adversas de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del CM.

Tabla 1.5 Principales fármacos quimioterápicos utilizados en el CM [39].

Principio Activo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Toxicidad
QUIMIOTERAPIA			
ANTRACICLINAS			
Doxorubicina [40]	Se intercala entre bases e inhibe la síntesis de ADN. Inhibidor de la topoisomerasa II. Formación de radicales libres hidroxilos, efecto alquilante y peroxidación lipídica.	CM en estadios iniciales (combinación con otros QT y/o cirugía) y en fases avanzadas (agente único o en terapia combinada).	Hematológicos: leucopenia (TLD, nadir 10-14 días). Trombocitopenia y anemia . Gastrointestinales: náuseas y vómitos (80%); diarrea, mucositis . Cardiotoxicidad (TLD): fallo cardíaco congestivo. Dermatológicos: alopecia (85%), ruborización, onicolisis, hiperpigmentación, eritema con vesículas, descamación.
Doxorubicina liposomal pegilada [41]	Ídem	Monoterapia: CM metastásico con riesgo cardíaco aumentado.	Hematológicos (TLD): leucopenia, también trombocitopenia y anemia. Gastrointestinales: Náuseas y vómitos leves. Mucositis (estomatitis y faringitis). Cardiotoxicidad (TLD). Dermatológicos: Alopecia, pigmentación y manchas reversibles, EPP (TLD).
Doxorubicina liposomal [42]	Ídem	Combinación con CFM: primera línea de CM metastásico en mujeres adultas.	Hematológicos (TLD): neutropenia (muy frecuente), anemia, trombocitopenia, fiebre neutropénica e infección. Gastrointestinales: Náuseas y vómitos frecuentes, diarrea. Cardiotoxicidad (TLD): menor q convencional. Dermatológicos: Alopecia
Epirubicina [43]	Interfiere en la síntesis y función del ADN a través de su acción sobre la topoisomerasa H. Índice terapéutico más favorable que doxo.	CM	Hematológicos (TLD): leucopenia y anemia. Gastrointestinales: Náuseas y vómitos (53%). Diarrea, mucositis . Cardiotoxicidad (TLD). Crónica: fallo cardíaco congestivo que no responde al tratamiento convencional. Dermatológicos: Alopecia, onicolisis, hiperpigmentación.
ALQUILANTES			
Ciclofosfamida [39]	Profármaco (se activa vía citocromo P-450). Actúa como agente alquilante inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas.	CM	Hematológicos (TLD): leucopenia , también anemia y trombocitopenia. Digestivos: Náuseas y vómitos. Respiratorios: fibrosis pulmonar. Genitourinarios: Cistitis, hemorrágica o no. Dermatológicos: Alopecia.
ANTIMETABOLITOS			
Capecitabina [44]	Profármaco de 5-Fluorouracilo.	Con docetaxel: loc. avanzado / metastásico tras fallo antraciclina. Monoterapia: loc. avanzado / metastásico (fallo taxanos y antraciclina, o no indicada antraciclina).	Alérgicos/dermatológicos: EPP (Frecuente, TLD) y dermatitis. Gastrointestinales: diarrea (Frecuente, TLD), náuseas, vómitos, dolor abdominal y estomatitis. Otros: Fatiga, debilidad, alteraciones neurológicas, edema de extremidades, dolor anginoso, alteraciones de la función hepática, depresión medular.
5-Fluorouracilo [45]	Antimetabolito de uridina.	Neoplasias malignas comunes,	Alérgicos/dermatológicos: alopecia, hiperpigmentación, EPP.

Tabla 1.5 Principales fármacos quimioterápicos utilizados en el CM [39].

Principio Activo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Toxicidad
	Antagonismo competitivo en síntesis (fase S) de ADN y ARN. Provoca cadenas anómalas y detiene el proceso de síntesis.	en particular el cáncer de colon y de mama.	Cardiovasculares: cambios electrocardiográficos isquémicos, angina (TLD). Digestivos: náuseas y vómitos. También diarreas, estomatitis (TLD). Hematológicos: depresión medular (TLD).
TAXANOS			
Paclitaxel [46]	Promueve la formación de microtúbulos celulares anómalos y estabiliza su estructura, inhibiendo la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando la mitosis. Específico de fase (G2/M).	CM con ganglios (+) tras QT adyuvante con antraciclina y CFM (AC). Tto inicial CM metastásico / localmente avanzado (con antraciclina o trastuzumab) Monoterapia: metastásico en fracaso a antraciclinas o no candidatas.	Hipersensibilidad: Anafilaxis (2%). Reacciones alérgicas (41%). Gastrointestinales: Nauseas/vómitos (59%), diarrea (43%), mucositis (39% relacionado con dosis, 4% severa). Cardiovasculares: Bradicardia (10%), hipotensión (23%), alteraciones ECG (19-30%). Hematológicos: Neutropenia universal (TLD), también trombopenia y anemia. Musculares: Mialgias (55%), artralgias. Hepáticas: Alteraciones enzimas hepáticos. Neurológicos (TLD): Neuropatía periférica , sobre todo sensitiva (62%, severo en 4%). Otros: Flebitis, eritema, disconfort, alopecia.
Docetaxel [47]	Promueve formación de microtúbulos celulares anómalos y estabiliza su estructura inhibiendo la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando la mitosis. Específico de fase (G2/M).	Con doxo y CFM: adyuvante tras IQ. Con doxo: metastásico / loc. avanzado no QT previa. Monoterapia: metastásico / loc. avanzado (fracaso QT). Con trastuzumab: metastásico HER2+ no QT previa. Con capecitabina: localmente avanzado o metastásico tras fracaso QT (con antraciclina).	Dermatológicos: Alopecia (83%), rash (48%), dermatitis tóxica (toxicidad específica). Hematológicos (TLD): anemia (90%), neutropenia (50%; febril 11%), trombopenia (7%). Hepatobiliares (TLD): Alteración enzimas hepáticos (5%). Neurológicos (TLD): Neuropatía periférica (48%). Cardiovasculares: Arritmia (2%), bradicardia, hipotensión (3%), taquicardia (1%), hipertensión (2%). Gastrointestinales: Anorexia (25%), diarrea (43%), estreñimiento (18%), estomatitis (40%), náuseas (45%), vómitos (28%). Osteomusculares: Artralgias (9%) y mialgias (20-50%). Constitucionales: Astenia (72-62%), fiebre (32%), ganancia de peso, retención hídrica y edema periférico (50-80%).
ALCALOIDES DE LA VINCA			
Vinorelbina [48]	Inhibe la polimerización de tubulina. Bloquea la mitosis en fase G2/M provocando la muerte celular.	Monoterapia: CM metastásico tras fracaso QT con antraciclinas y taxano o no es adecuada.	Hematológicos: granulocitopenia (TLD), también anemia y trombocitopenia. Neurológicos: Neuropatía periférica, hiporreflexia. Digestivos: Estreñimiento, náuseas, vómitos, mucositis. Respiratorios: Disnea y broncoespasmos, generalmente después de la inyección.
<p><i>CM: cáncer de mama; CMF: ciclofosfamida; EPP: eritrodisestesia palmo-plantar; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IQ: intervención quirúrgica; QT: quimioterapia; RE: receptor estrógenos; RP: Receptor progesterona; TLD: toxicidad limitante de dosis.</i></p>			

Tabla 1.6 Hormonoterapia en CM [39].

Principio Activo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Toxicidad
HORMONOTERAPIA			
ANTI-ESTRÓGENOS			
Tamoxifeno [49]	Previene la unión del estrógeno al RE.	CM.	Neoplasias: Fibroma uterino. Hematológicos: anemia; Dermatológicos: Erupción cutánea; Gastrointestinales: Náuseas, Vómitos, Diarrea, estreñimiento; Neurológicos: alteraciones sensoriales; Cardiovasculares: Reacciones tromboembólicas; Reproductor: Hemorragia vaginal, Flujo vaginal; Generales: retención fluidos, sofocos.
Fulvestrant [50]	Antagonista competitivo del RE. Bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial. El mecanismo de acción está asociado con la regulación a la baja de niveles de la proteína del RE.	Postmenopáusicas con CM localmente avanzado o metastásico y RE+, cuya enf. ha recidivado durante o tras tto adyuvante con antiestrógenos o ha progresado durante tto antiestrogénico.	Sofocos, náuseas, astenia.
INHIBIDORES DE LA AROMATASA [51]			
Anastrozol Letrozol Exemestano	Inhiben la aromatasa por unión competitiva al grupo hemo del cit.P450. En postmenopáusicas, los estrógenos proceden de la acción de la aromatasa (convierte andrógenos en estrona y estradiol).	CM en mujeres postmenopáusicas.	Dolor muscular, artralgias y rigidez articular. Osteoporosis y riesgo de fracturas; Tromboembolismo venoso/embolia pulmonar; HTA (exemestano)
ANÁLOGOS LHRH [52]			
Goserelina Leuprorelina	Suprimen la función ovárica en mujeres premenopáusicas.		Síntomas de menopausia.
<i>CM: cáncer de mama; QT: quimioterapia; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; RE: receptor estrógenos; RP: Receptor progesterona; TLD: toxicidad limitante de dosis.</i>			

Tabla 1.7 Terapia dirigida en el CM [39].

Principio Activo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Toxicidad
TERAPIA DIRIGIDA			
ANTINEOPLÁSICOS, ANTICUERPOS MONOCLONALES			
Trastuzumab [53]	Ac monoclonal humanizado IgG1 contra HER2. Se une al subdominio IV (extracelular) e inhibe vía señalización de HER2 independiente de ligando. Previene división proteolítica dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2.	CM HER2+	Suelen ser leves: fiebre y escalofríos, debilidad, náuseas y vómitos, tos, diarrea y dolor de cabeza. Cardiotoxicidad tipo 2b (20%): necesario conocer la fracción de eyección previa y hacer controles durante el tratamiento. Mayor si se asocia a antraciclinas. Piel seca, alteración en uñas, exantema.
Pertuzumab [54]	Ac monoclonal humanizado frente subdominio II de HER2. Bloquea heterodimerización dependiente de ligando con miembros familia HER (EGFR, HER3 y HER4) inhibiendo la señalización intracelular través de MAP y PI3K.	En combinación con trastuzumab y docetaxel en CM HER2+ localmente recidivante irreseccable o metastásico, sin tratamiento previo anti-HER2 o QT para la enf. metastásica.	Infección vías superiores. Hematológicos: neutropenia (neutropenia febril). Hipersensibilidad/ reacción anafiláctica. Neurológicos: neuropatía periférica. Oculares: Lagrimeo. Cardiacos: disfunción ventricular izquierda. Gastrointestinales: diarrea, vómitos, estomatitis.
Bevacizumab [55]	Su unión al VEGF inhibe la unión a los receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2) en las células endoteliales. Esto produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo el crecimiento del tumor.	Con paclitaxel en 1º línea en CM metastásico. Con capecitabina, en 1º línea en CM metastásico si no apropiado tto con otra QT con taxanos o antraciclinas	Infecciones: Sepsis, fascitis necrosante. Hematológicos: Neutropenia febril, leucopenia. Neurológicos: Neuropatía sensorial periférica, accidente cerebrovascular. Cardiacos: Insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia supraventricular. Vasculares: Hipertensión, Tromboembolismo, Hemorragia, Hemoptisis, embolia pulmonar, epistaxis. Gastrointestinales: Diarrea, Náuseas, Vómitos. Dermatológicos: Complicaciones cicatrización heridas, EPP.
INHIBIDORES DIRECTOS DE LA PROTEIN-CINASA			
Lapatinib [56]	Inhibidor de los dominios intracelulares tirosin kinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2). Inhibe el crecimiento celular tumoral mediado por ErbB in vitro y en varios modelos animales.	CM HER2+: Con capecitabina (enf. metastásica tras antraciclinas/ taxanos; y trastuzumab); Con trastuzumab (metastásica con RH- que progresa a trastuzumab+ QT); Con IA en posmenopáusicas con metastásica RE+ si QT no adecuada.	Anorexia., insomnio., cefalea, sofocos. Cardiacos: Fracción eyección ventrículo izquierdo disminuida. Respiratorios: Epistaxis, tos, disnea. Gastrointestinales: Diarrea (TLD), náusea, vómitos, estomatitis, estreñimiento, hiperbilirrubinemia. Dermatológicos: Erupción (TLD), EPP, alteraciones uñas,

CM: cáncer de mama; CMF: ciclofosfamida; EPP: eritrodisestesia palmo-plantar; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IQ: intervención quirúrgica; QT: quimioterapia; RE: receptor estrógenos; RP: Receptor progesterona; TLD: toxicidad limitante de dosis; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

3.4.1. Estadios I, II y IIIA, y cáncer de mama operable en estadio IIIC

Tratamiento locorregional

El objetivo del tratamiento locorregional es eliminar el tumor primario para evitar la recaída, aumentar la supervivencia o conseguir la curación.

Cirugía

El tratamiento quirúrgico puede consistir en cirugía para preservar la mama (tumorectomía mamaria, radiación dirigida a la mama y estadificación quirúrgica de la axila), mastectomía radical modificada (extirpación de toda la mama con disección axilar de nivel I–II), con reconstrucción de la mama o sin esta. Se debe realizar una estadificación de la axila, mediante biopsia del ganglio linfático centinela (GLC) [57].

Radioterapia adyuvante

La RT adyuvante tiene como objetivo erradicar la enfermedad residual, reduciendo así la recidiva local. Puede realizarse tras la cirugía para preservar la mama evitando recidivas [58] o post-mastectomía, dirigida a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales [57].

Tratamiento sistémico adyuvante

El objetivo del tratamiento sistémico adyuvante es la prevención de la recaída por el crecimiento de células micrometastásicas residuales.

Hormonoterapia

El tratamiento con tamoxifeno adyuvante durante 5 años, reduce la mortalidad en mujeres con RE positivos [59]. En premenopáusicas, las ventajas de los regímenes de 10 años aún están en estudio [60]. En posmenopáusicas agregar QT al tamoxifeno resulta en una ventaja pequeña de supervivencia [57].

Los inhibidores de la aromatasas (IA) están indicados en postmenopáusicas. El cambio a IA tras 2-3 años de tamoxifeno supone una mejoría importante de la supervivencia sin enfermedad (SSE) y supervivencia global (SG) [61].

Quimioterapia

El tratamiento con QT reduce el riesgo de recaída por enfermedad y muerte por CM en mujeres menores de 50 años y, en menor grado, también en mayores de 50 años, con una mejoría absoluta de la supervivencia. En un metaanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), la administración de 6 ciclos de un esquema basado en antraciclinas (5-fluorouracilo, ciclofosfamida, doxorubicina/epirubicina) supuso una reducción acumulada de mortalidad a los 15 años del 38% en menores de 50 años y de 20% en mujeres entre 50-60 años [59].

La adición de taxanos (paclitaxel o docetaxel) a un régimen de QT basado en antraciclinas mejora tanto la SSE como la SG [62] con diferencias absolutas de supervivencia a 5 años de 5% para la SSE y de 3% para la SG en favor de los regímenes con taxano. El tratamiento con trastuzumab en mujeres que sobreexpresan HER2 mejora la supervivencia [63].

Las opciones de tratamiento sistémico adyuvante se resumen en la **Tabla 1.8**, y los regímenes de QT adyuvante más comunes utilizados en la actualidad se resumen en la **Tabla 1.9**.

Tabla 1.8. Opciones de tratamiento sistémico adyuvante para mujeres con CM.

Pacientes con ganglios axilares negativos			
Grupo de pacientes	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Premenopáusica, RE (+) o RP (+)	Nada o tamoxifeno	Tamoxifeno + QT, tamoxifeno solo, ablación ovárica, análogo de la HLGna	QT + tamoxifeno, QT + ablación o análogo de la HLGn*, QT + tamoxifeno + ablación ovárica o HLGn*, o ablación ovárica sola o con tamoxifeno, o HLGn sola o con tamoxifeno
Premenopáusica, RE (-) o RP (-)	—	—	QT
Postmenopáusica, RE (+) o RP (+)	Nada o AI inicial o tamoxifeno seguido por AI	AI inicial o tamoxifeno seguido de AI+/- QT	AI inicial o tamoxifeno seguido por AI+/- QT
Postmenopáusica, RE (-) o RP (-)	—	—	QT
Pacientes con ganglios axilares positivos			
Grupo de pacientes	Tratamiento		
Premenopáusica, RE (+) o RP (+)	QT + tamoxifeno, QT + ablación ovárica o un análogo de la HLGn, QT + tamoxifeno + ablación ovárica o un análogo de la HLGna, ablación ovárica sola o con tamoxifeno, u HLGn sola o con tamoxifeno		
Premenopáusica, RE (-) o RP (-)	QT		
Postmenopáusica, RE (+) o RP (+)	AI inicial o tamoxifeno seguido de AI + QT; AI inicial o tamoxifeno seguido de QT; AI inicial o tamoxifeno seguido de AI solo		

Tabla 1.8. Opciones de tratamiento sistémico adyuvante para mujeres con CM.

Pacientes con ganglios axilares negativos	
Posmenopáusicas, RE (-) o RP (-)	QT

*AI: inhibidor de la aromatasas; QT: quimioterapia; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HLGn: hormona liberadora de gonadotropina. *Esta opción de tratamiento está bajo evaluación clínica.*

Tabla 1.9. Esquemas QT adyuvantes más comunes.

Esquema	Fármacos – Dosis (mg/m ²)			Nº ciclos	Periodicidad
AC	CFM 600 iv		Doxo 60 iv	4	21 días
AC-Pacli	CFM 600 iv		Doxo 60 iv	Pacli 175 iv*	4 + 4 21 días + 7 días
FAC	CFM 600 iv	5FU 600 iv	Doxo 50 iv	6	21 días
FEC	CFM 600 iv	5FU 600 iv	Epi 90 iv	6	21 días
FEC-Pacli	CFM 600 iv	5FU 6500 iv	Epi 90 iv	Pacli 175 iv*	4 + 8 21 días + 7 días
TAC	CFM 500 iv		Doxo 50 iv	Doce 75 iv	6 21 días
TC	CFM 600 iv			Doce 75 iv	4 21 días

*CFM: ciclofosfamida; Doce: docetaxel; Doxo: doxorubicina; Epi: epirubicina; 5FU: 5-fluorouracilo; Pacli: paclitaxel; AC: Doxorubicina + ciclofosfamida; AC-pacli: doxorubicina + ciclofosfamida seguida de paclitaxel; FAC: 5-fluorouracilo + doxorubicina + ciclofosfamida; FEC: 5-fluorouracilo + epirubicina + ciclofosfamida; FEC-pacli: FEC seguido de paclitaxel; TAC: docetaxel + doxorubicina + ciclofosfamida; TC: docetaxel + ciclofosfamida. *Semanal*

Quimioterapia neoadyuvante preoperatoria

La administración de QT neoadyuvante preoperatoria se ha utilizado tradicionalmente en aquellos casos en los que las pacientes desean cirugía para preservar la mama pero que, de otra forma, no se considerarían aptas debido al tamaño de su tumor.

En un ensayo clínico aleatorizado se evaluó la administración de 4 ciclos de AC preoperatorio en pacientes en estadios I o II: el 80% de las pacientes tuvo una reducción del tamaño del tumor $\geq 50\%$ y el 36% tuvo una respuesta clínica completa. Además, un mayor número de pacientes tratadas con QT preoperatoria pudieron someterse a cirugías para preservar la mama y no hubo una diferencia significativa en la SSE ni la SG [64].

El uso de la terapia neoadyuvante se está extendiendo más allá de la reducción de tamaño tumoral previo a la cirugía. Además de aumentar las posibilidades de control tumoral y el potencial de curación en el CM temprano, los ensayos neoadyuvantes permiten una

evaluación rápida de la eficacia y pueden contribuir al desarrollo y aprobación de nuevas terapias para el CM temprano [65].

En este contexto, la **respuesta patológica completa** (RPc) se ha propuesto como una variable subrogada para la predicción de los resultados a largo plazo de la QT, como la SLE o la SG. En un metaanálisis incluyendo 12 ensayos internacionales y más de 11000 pacientes, las pacientes que alcanzaron RPc tuvieron una mejor supervivencia, sobre todo en los subtipos tumorales más agresivos (basal like, HER2 positivo) [66].

3.4.2. Estadio IIIB, en estadio IIIC inoperable, en estadio IV y recidivante, metastásico

Cáncer de mama en estadio IIIB o IIIC inoperables, o cáncer de mama inflamatorio

En este tipo de pacientes el enfoque de tratamiento suele ser multimodal. Tras el diagnóstico histológico inicial, la **QT con base en antraciclina** o el **tratamiento con base en taxano** es la norma. En caso de respuesta a la QT neoadyuvante, el tratamiento local puede ser una mastectomía total con disección de los ganglios linfáticos axilares, seguida de radioterapia postoperatoria dirigida a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales [67]. El tratamiento sistémico posterior puede consistir de más QT. Además, en aquellas pacientes con RH positivos se debe administrar tratamiento hormonal.

Cáncer de mama en estadio IV, recidivante y metastásico

En este punto de la enfermedad pocas veces el tratamiento del CM es curativo, pero el CM recidivante suele responder bien a la hormonoterapia. Así, las pacientes con recidivas localizadas en la mama o la pared torácica pueden sobrevivir a largo plazo con el tratamiento apropiado.

En pacientes posmenopáusicas con enfermedad metastásica se debe considerar el tratamiento hormonal [57]. Se ha hecho un metaanálisis con los ensayos clínicos aleatorizados con IA como primer o segundo tratamiento hormonal para la enfermedad metastásica, resultando que las que recibieron fármacos de tercera generación (anastrozol, letrozol,

exemestano o vorozol) tuvieron una mayor supervivencia que las que recibieron el tratamiento estándar con tamoxifeno o un fármaco progestacional [68].

En casos de resistencia a terapia endocrina, el everolimus en combinación con exemestano, es una alternativa de tratamiento [69]. En aquellas pacientes que sobreexpresan HER2 el tratamiento con trastuzumab puede resultar beneficioso [70]. Otros fármacos utilizados en el CM metastásico son lapatinib [71], pertuzumab [72] o ado-trastuzumab-emtansina (T-DM1) [73].

Aquellas pacientes que progresan mientras están en tratamiento hormonal son candidatas a recibir QT citotóxica, del mismo modo que aquellas con RH negativos y aquellas con metástasis viscerales [57]. En el CM metastásico se utilizan diferentes esquemas de QT, como AC, FAC, docetaxel y doxorubicina, doxorubicina y paclitaxel o docetaxel y capecitabina.

3.5. TOXICIDAD DE LOS ANTINEOPLÁSICOS

En los últimos años hemos asistido a una reducción notable de la mortalidad por cáncer en los países desarrollados, atribuible tanto al diagnóstico precoz y los programas de cribado como a los avances en el tratamiento farmacológico. Pero estos tratamientos que están permitiendo lograr supervivencias cada vez más largas, e incluso la curación, no están exentos de una toxicidad notoria.

En general, el mecanismo de acción de los antineoplásicos se basa en detener la proliferación y el crecimiento de las células tumorales actuando sobre la división celular, los ácidos nucleicos o la síntesis proteica, pudiendo un mismo fármaco ejercer esta acción a distintos niveles. Pero los antineoplásicos tienen, en general, poca especificidad por las células tumorales, lo que provoca que, con frecuencia, otros órganos y tejidos se vean afectados con consecuencias graves. Las células sanas más afectadas son aquellas que presentan una mayor tasa de división y crecimiento, es decir, células de la médula ósea, células gonadales y células epiteliales (mucosas, piel, folículo piloso, uñas). Además, ciertos antineoplásicos van a presentar toxicidad órgano específica hacia sistema nervioso, pulmón, hígado, riñón, etc. [74]. Es cierto que el perfil de seguridad de los nuevos agentes diana-específicos, más específicos por las células neoplásicas, es mejor que el de la QT tradicional pero, aun así, la toxicidad a largo plazo del uso prolongado de estos aún está por definir y, además, el papel de esta QT tradicional sigue siendo imprescindible.

La importancia de la toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico radica principalmente en la limitación que va a ejercer sobre las estrategias terapéuticas y en la influencia negativa que tiene en la calidad de vida de los pacientes, tanto a corto como a largo plazo, así como el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias.

La toxicidad va a ser determinante para definir las dosis máximas de fármaco que un paciente puede recibir y, en definitiva, va a limitar la posibilidad de administrar las dosis que teóricamente serían convenientes para el tratamiento del tumor.

El *National Cancer Institute* (NCI) define **efecto adverso** como “cualquier signo (incluyendo hallazgos de laboratorio anormales), síntoma o enfermedad desfavorable y no intencionado que está temporalmente asociado con el uso de un tratamiento o procedimiento médico que puede, o no, ser considerado relacionado con este tratamiento o procedimiento médico” [75].

Existen algunas clasificaciones de los efectos adversos, siendo los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.0 del NCI, una de las más utilizadas. Esta clasificación divide los efectos adversos en grados que van de 1 a 5 en función de la severidad del efecto adverso [75]. De este modo:

- Grado 1: Leve; síntomas asintomáticos o leves; sólo observaciones clínicas o de diagnóstico; intervención no indicada.
- Grado 2: Moderado; indicada intervención mínima, local o no invasiva; limitación para las actividades para la vida diaria (AVD) instrumentales adecuada a la edad.
- Grado 3: Severa o médicamente significativa, pero no inmediatamente peligrosa para la vida; indicada la hospitalización o prolongación de la hospitalización; incapacitante; limitando las AVD relacionadas con el autocuidado.
- Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales; indicada intervención urgente.
- Grado 5: Muerte relacionada con en efecto adverso.

Las principales toxicidades de los fármacos utilizados en el tratamiento del CM se han descrito previamente en la **Tabla 4.1**. A modo resumido y, por lo que respecta a los fármacos que son objeto de estudio de este trabajo, los más importantes efectos adversos de las **antraciclinas** (doxorubicina y epirubicina), en cuanto a su frecuencia, son: la mielosupresión, principalmente neutropenia y anemia, y también los efectos adversos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y mucositis que afectan al 80% de las pacientes. Además la cardiotoxicidad es la principal TLD de este grupo de fármacos, es dosis dependiente, pero ocurre en un

porcentaje muy bajo de pacientes [40,43]. La mielosupresión también es una reacción adversa muy importante de los **taxanos**, produciéndose neutropenia en un porcentaje muy alto de pacientes sobre todo con docetaxel, y alrededor del 50% con paclitaxel. En este último fármaco, la anemia es una RAM más frecuente (90%). Las reacciones adversas gastrointestinales ocurren en alrededor del 50% de las pacientes y las alteraciones de los enzimas hepáticos, aunque poco frecuentes, puede llegar a ser graves. Como toxicidad más específica de este grupo está la neuropatía periférica, que es una RAM tanto grave como muy frecuente y que puede dejar secuelas a largo plazo en las pacientes [46,47].

4. FARMACOGENÉTICA Y CÁNCER DE MAMA

La PGt estudia el vínculo entre las variaciones genéticas de un paciente y su respuesta al tratamiento farmacológico. La sustitución de un único nucleótido en la secuencia del ADN, lo que llamamos SNP, puede tener consecuencias dramáticas en la respuesta al tratamiento farmacológico. Por ello, la identificación de SNPs que alteren la función o expresión de las proteínas implicadas en la PK/PD de los fármacos y su efecto final sobre la eficacia y la seguridad es el objetivo de la PGt [76].

El tratamiento farmacológico del CM es complejo. Por ello, el creciente interés en la medicina personalizada ha favorecido que se investiguen en profundidad las vías genéticas implicadas en las rutas metabólicas de los fármacos y el papel de los biomarcadores para optimizar las decisiones terapéuticas en cada paciente individual [77]. La PGt es una herramienta fundamental que, junto con la genómica tumoral, la determinación de las características tumorales y la clínica, nos ayudará a optimizar el tratamiento farmacológico del CM [78].

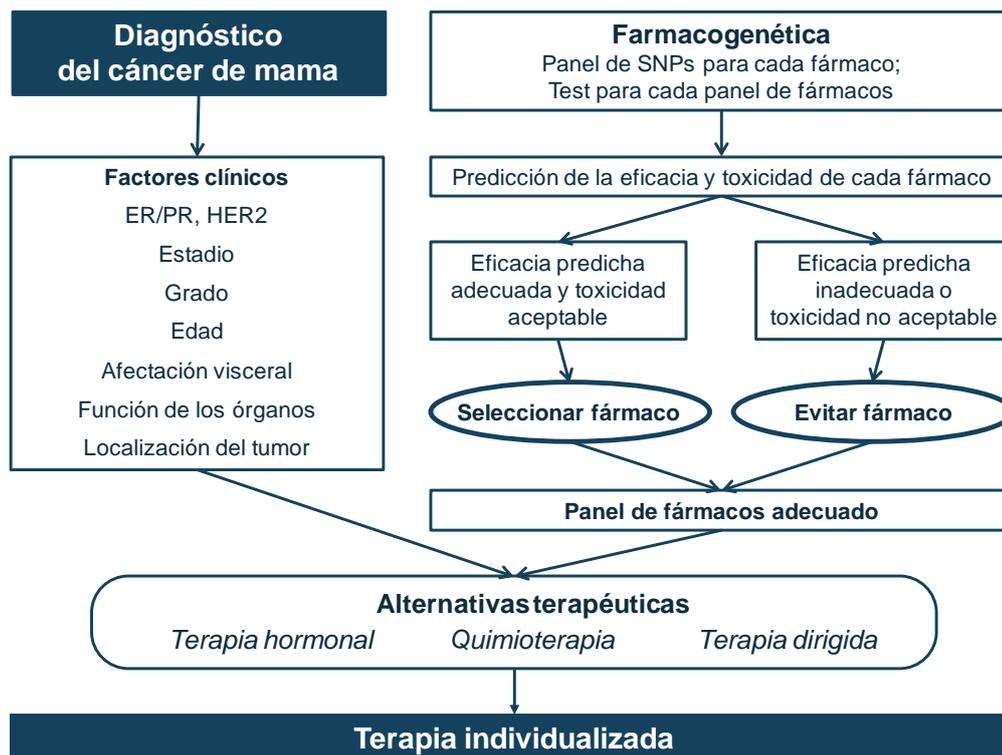


Figura 1.4 Individualización del tratamiento del CM las características clínicas, biología tumoral y la Farmacogenética (adaptado de [78]).

La farmacoterapia del CM ha avanzado enormemente, pero la QT basada en antraciclinas y taxanos sigue siendo fundamental, tanto en el tratamiento adyuvante como neoadyuvante, y tanto en estadios precoces como en el tratamiento de la enfermedad avanzada/metastásica (ver secciones anteriores).

La toxicidad de la QT condiciona de un modo muy importante la calidad de vida de las pacientes, incluso a largo plazo, ya que las secuelas pueden llegar a ser limitantes. Además, la toxicidad es causa de retrasos de tratamiento, reducciones de dosis o incluso abandonos que van a condicionar de un modo muy importante la efectividad del tratamiento al no poder administrar dosis plenas.

4.1. Taxanos

El paclitaxel es un alcaloide aislado a partir del *Taxus brevifolia* hace más de 40 años. El docetaxel se sintetizó unas décadas después. Los taxanos promueven la formación de

microtúbulos celulares anómalos y estabilizan su estructura, inhibiendo la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando la mitosis [46,47].

Las principales toxicidades de los taxanos son la **mielosupresión**, la **neuropatía periférica** y las reacciones de hipersensibilidad. Sin olvidar otras reacciones adversas frecuentes como son las **gastrointestinales** o las alteraciones hepatobiliares [46,47].

Tanto la mielosupresión como las reacciones de hipersensibilidad se pueden prevenir mediante la administración de medicación profiláctica, por ejemplo, filgrastim para prevenir la neutropenia o antihistamínicos y corticoides para prevenir las reacciones infusionales. Pero, a día de hoy, no existen estrategias para prevenir la neuropatía, más frecuente con paclitaxel, y su tratamiento sintomático tiene pocos resultados. De este modo, la neurotoxicidad es la principal toxicidad de los taxanos, que condiciona la administración de dosis plenas (retrasos, reducciones de dosis) con implicación en la efectividad del tratamiento, además de tener unas importantes consecuencias a largo plazo en la calidad de vida de las pacientes, ya que sus efectos se prolongan en el tiempo [79,80].

La farmacocinética de los taxanos es altamente variable. El docetaxel y el paclitaxel se metabolizan en el hígado y se excretan a través de la bilis, eliminándose vía heces. Varios CYPs intervienen en su metabolismo, en concreto, el docetaxel es metabolizado principalmente por CYP3A4 y CP3A5, mientras que el paclitaxel se metaboliza vía CYP2C8 y CYP3A4 [81].

Ambos fármacos son sustratos de la familia de transportadores ATP como *ABCB1* (que codifica para la P-gp), *ABCG2*, *ABCC1* y *ABCC2*; también son transportados por la proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP) 1B3, codificada por *SLCO1B3* [82–85].

ABCB1 tiene un papel fundamental en la absorción intestinal y la excreción biliar, mientras que *ABCC2* y *SLCO1B3* tienen distintos papeles en el transporte hepático. SNPs en los genes que codifican para estos transportadores van a poder reducir la excreción de los taxanos y conducir al desarrollo de toxicidades como la neutropenia, la diarrea o la mucositis [86].

La **Figura 1.5** representa el transporte y metabolismo de los taxanos.

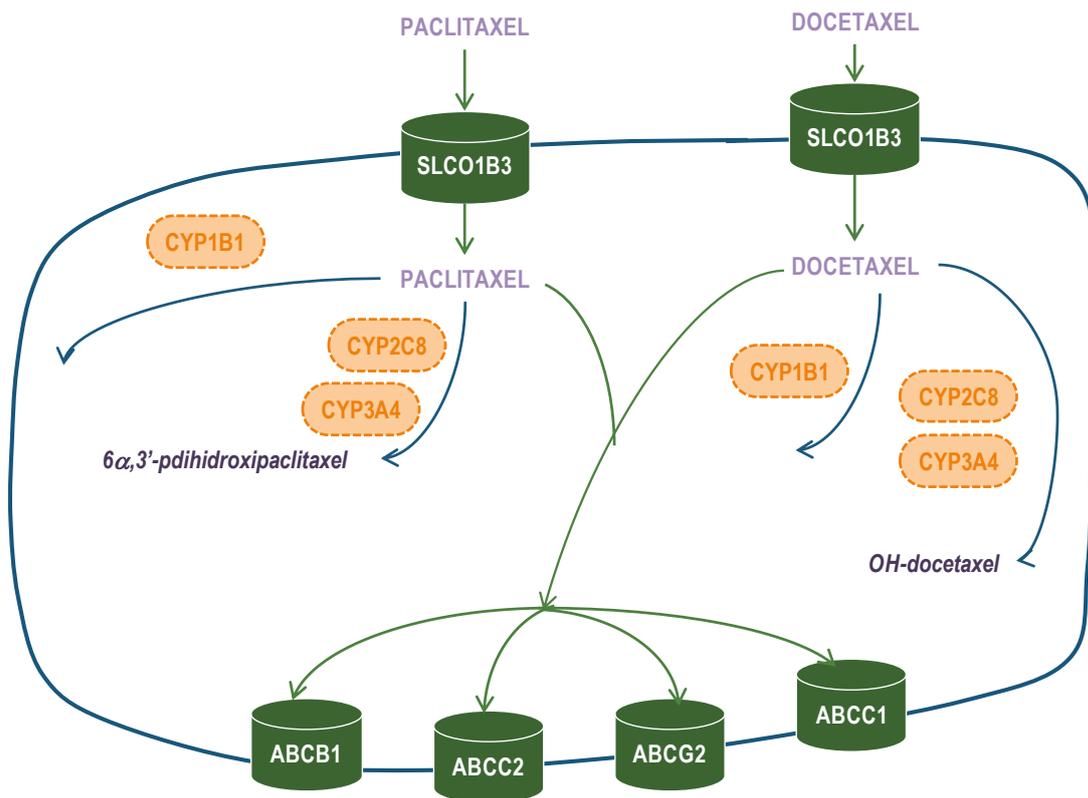


Figura 1.5. Transporte y metabolismo de los taxanos (adaptado de [86,87]).

Se han llevado a cabo varios estudios PGt respecto a la relación entre variantes genéticas y la PK de los taxanos, pero los resultados siguen siendo controvertidos [82–86,88].

Se ha relacionado la presencia de alelo variante en *ABCB1* rs1128503 (1236C>T) con un menor aclaramiento de docetaxel [82] y también el heterocigoto en rs2032582 (2677G>A/T) con mayor aclaramiento de paclitaxel [89]. Pero otros trabajos no han encontrado relación entre SNPs en este gen y el aclaramiento de paclitaxel [83,84]. Por otro lado, también parece que los portadores de los alelos variantes *CYP3A4**1B y *CYP3A5**1 tendrían un mayor aclaramiento y menor toxicidad de docetaxel [90].

En cuanto a la toxicidad (**Tabla 1.10**), algunos estudios han mostrado resultados positivos para *ABCB1* [83,89], *CYP2C8* [89,91] y *CYP3A5* [91], mientras que otros estudios no encontraron asociaciones significativas [85].

Tabla 1.10 SNPs relacionados con toxicidad de taxanos en la literatura.

Fármaco	Toxicidad	Gen	SNP	Ref.	
Docetaxel	Gastrointestinal	<i>ABCB1</i>	rs1045642	[92,93]	
			rs2032582	[94]	
	Neurotoxicidad	<i>GSTP1</i>	rs1695	[95]	
			<i>ABCB1</i>	rs2032582	[96]
	Neutropenia	<i>ABCB1</i>	rs1045642	[93,97–101]	
			rs2032582	[98,100]	
			<i>ABCC2</i>	rs12762549	[98,102]
			<i>CYP3A5</i>	rs776746	[100]
		<i>GSTP1</i>	rs1695	[94,97]	
Paclitaxel	Gastrointestinal	<i>ABCB1</i>	rs1045642	[103]	
	Neurotoxicidad	<i>ABCB1</i>	rs1045642	[83,104]	
			<i>ABCC2</i>	rs8187710	[104]
			<i>CYP2C8</i>	rs1113129	[91]
				rs11572080	[89,91]
				rs10509681	[89,105]
		<i>CYP3A5</i>	rs776746	[91]	
	Neutropenia	<i>ABCB1</i>	rs1045642	[83,106]	
				rs2032582	[83,98]
				rs1695	[94]

En un estudio piloto con pacientes diagnosticados de diferentes tumores y en tratamiento con paclitaxel se encontró una relación entre el riesgo de neurotoxicidad y el genotipo normal en *ABCB1* rs1045642 (3435C>T). Además en este mismo trabajo observaron un mayor riesgo de neutropenia para los pacientes portadores de genotipos variantes en los principales SNPs de *ABCB1* [83]. Este mayor riesgo de neutropenia para los pacientes con genotipos variantes para *ABCB1* también se ha observado en estudios llevados a cabo en pacientes en tratamiento con docetaxel [97]. Continuando con los transportadores, SNPs en *ABCC2* también se han relacionado con la leucopenia y neutropenia inducida por paclitaxel [102].

Por lo que respecta a SNPs relacionados con el metabolismo de los taxanos, en un estudio llevado a cabo en pacientes asiáticas con CM y en tratamiento con docetaxel, las pacientes expresadoras de *CYP3A5* (genotipo *CYP3A5**1/*3) tuvieron un mayor riesgo global de efectos adversos y de neutropenia febril [100].

La neurotoxicidad es la más importante toxicidad de paclitaxel. A día de hoy no existe modo de prevenir ni de predecirla y además afecta gravemente a las actividades diarias de las

pacientes, influyendo gravemente en la calidad de vida tanto a corto como a largo plazo. Ciertas variantes genéticas en CYP3A5 y CYP2C8 se postulan como potenciales biomarcadores de la neurotoxicidad del paclitaxel [91,105].

En un estudio piloto llevado a cabo con 38 pacientes con cáncer de ovario y tratadas con paclitaxel, la severidad de la neuropatía según la percepción del paciente se correlacionó con la exposición a paclitaxel, y además, las pacientes con alelo CYP2C8*3 presentaron mayor riesgo de neuropatía [89]. Otro trabajo llevado a cabo en pacientes diagnosticados de diferentes neoplasias sólidas y que estudió SNPs en CYP2C8, CYP3A4 y CYP3A5, encontró que CYP2C8 Hap-C (rs1113129) y CYP3A5*3, dos SNPs causantes de metabolismo disminuido de paclitaxel, resultaban factores protectores frente a la neuropatía por este fármaco, mientras que CYP2C8*3, variante que se ha descrito tanto con actividad incrementada como disminuida de CYP2C8 [107], resultaba factor de riesgo para la neuropatía [91]. El análisis de esta asociación en dos cohortes diferentes de pacientes, una caucásica (n=209) u otra afroamericana (n=107), con CM en tratamiento con paclitaxel demostró que CYP2C8*3 aumenta el riesgo de neuropatía grado ≥ 2 [105]. Los autores reanalizaron las muestras de estas pacientes utilizando la plataforma DMET de Affymetrix, pero no lograron encontrar otros factores genéticos que influyeran en el desarrollo de neuropatía periférica por paclitaxel, además de los genotipos CYP2C8 que califican de baja actividad, como CYP2C8*3 [108].

Por otro lado, el impacto de las variantes genéticas en la eficacia a los taxanos aún es incierto, habiéndose encontrado asociaciones en algunos estudios, no confirmadas en otros [109,110]. Mientras que existen trabajos que no han encontrado diferencias entre la respuesta clínica y *ABCB1* rs1045642 (3435C>T) [111,112], otros trabajos sí han encontrado influencia de este SNP en pacientes con CM metastásico tratadas con paclitaxel, con menor supervivencia global para las portadoras del alelo T [113]. En este mismo trabajo encontraron que las pacientes con genotipo GG en rs2032582 (2677G>A/T) presentaron peor respuesta a paclitaxel. Una asociación similar se encontró en mujeres con cáncer de ovario en tratamiento con paclitaxel [114]. Un estudio reciente analizó el efecto de variantes genéticas en *ABCB1* en la respuesta patológica completa en 101 pacientes con tratamiento neoadyuvante con doxorubicina y docetaxel, encontrando que el SNP 3435C>T estaba relacionado con mejor respuesta [115].

Más allá de las variaciones en genes implicados en el transporte y metabolismo, se están llevando a cabo investigaciones en genes implicados en la regulación del nivel de estrés oxidativo celular, especies reactivas de oxígeno (EROs), vías de reparación del daño en ADN

causado por EROs y la posterior respuesta antioxidante. El tratamiento con taxanos provoca vía citocromo c la producción de EROs en la matriz mitocondrial [116]. Estas EROs desencadenan una liberación masiva de calcio desde el retículo endoplásmico que inicia una vía apoptótica mitocondrial [117], esto da un papel a las EROs en la citotoxicidad de los taxanos. Además, las EROs inducen una respuesta a estrés activando múltiples vías, incluyendo la expresión de genes implicados en la respuesta antioxidante (como enzimas de Fase II tipo GSTs, NQOs y UGTs) y reprimen la expresión de genes tales como los CYPs, lo que sugiere un mecanismo de retroalimentación en la producción de EROs [118,119]. En este sentido, se ha descrito que SNPs en los genes que codifican para proteínas implicadas en la reparación del ADN y producción de EROs pueden estar implicados en el aclaramiento de los taxanos [120] y, por tanto, conducir al desarrollo de toxicidad. En un trabajo reciente cuyo objetivo fue determinar la influencia de factores genéticos en el aclaramiento y toxicidad de docetaxel utilizando el chip DMET® de Affymetrix® en dos cohortes de pacientes, encontraron varios SNPs en genes implicados en la respuesta antioxidante, como *GST* o *UGT*, relacionados con la neutropenia y el aclaramiento de docetaxel, pero no consiguieron establecer ninguna relación con la neuropatía [121]. En este trabajo observaron también que un menor aclaramiento de docetaxel se correlacionaba con mayor riesgo de neutropenia, sobretodo en mujeres, pero no pudieron establecer esta relación del aclaramiento con la neurotoxicidad por el fármaco.

4.2. Antraciclinas

La doxorubicina es un antibiótico antineoplásico del grupo de las antraciclinas, producido por *Streptomyces peucetius*. La epirubicina es una antraciclina derivada de la doxorubicina. El mecanismo de acción de ambos fármacos es similar: se intercalan entre las bases del ADN, inhiben la topoisomerasa II, promueven la formación de radicales libres hidroxilos y se unen a fosfolípidos y alterando las membranas celulares [39].

El efecto secundario más grave de las antraciclinas es la toxicidad cardiaca. Su incidencia es dosis dependiente y generalmente ocurre a dosis más altas que las utilizadas en el tratamiento adyuvante/neoadyuvante del CM, siendo el riesgo de cardiotoxicidad con dosis estándar del 1-3%, aunque depende de la población estudiada [122]. Otras toxicidades importantes de las antraciclinas son la mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal.

Varios enzimas y transportadores intervienen en la disposición de las antraciclinas, dotándola de una gran complejidad que va a contribuir a la existencia de importantes

variaciones interindividuales tanto en la PK como en su PD. Sufren reacciones de Fase I por carbonil reductasas (CBR1, CBR3) y aldoketoreductasas (AKR1A1 y AKR1C3), siendo el metabolito principal el derivado alcohol (doxorubicinol, epirubicinol). Además, también sufren expulsión de las células por transportadores incluyendo *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2* y *ABCG2*. Por otro lado, la epirubicina también sufre reacciones de Fase II de conjugación principalmente por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) [78,123] (**Figura 1.6**).

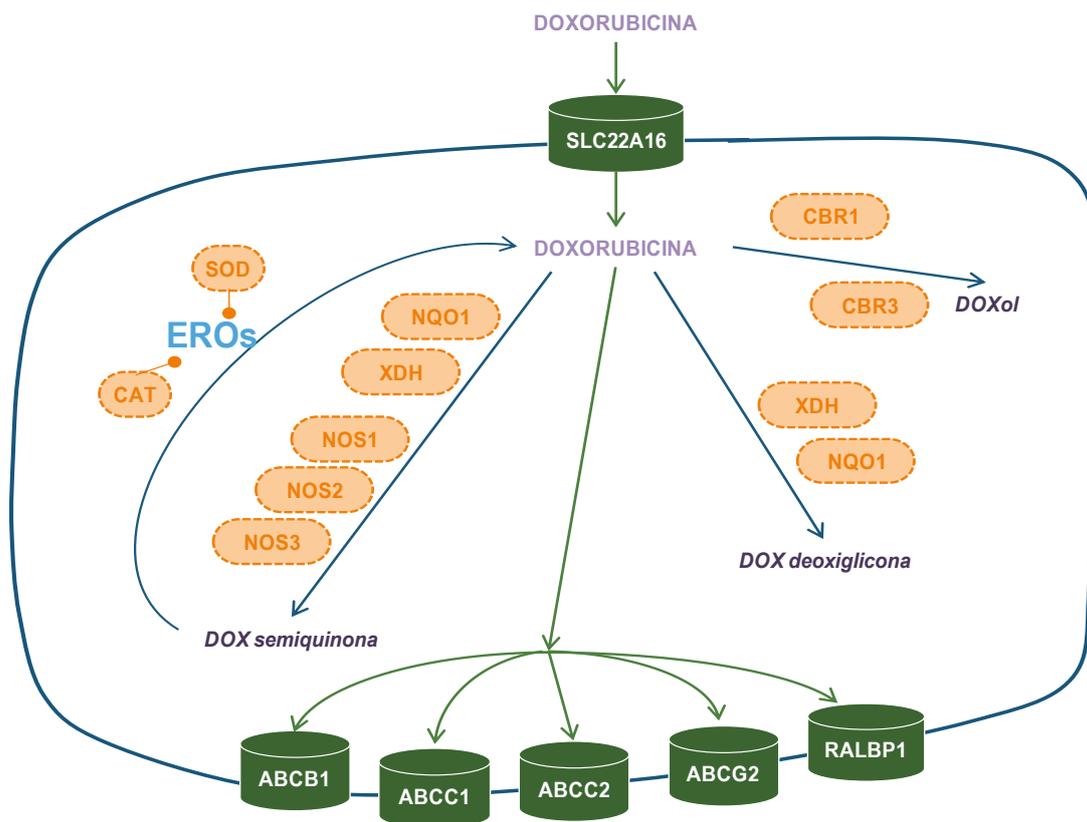


Figura 1.6. Transporte y metabolismo de doxorubicina (adaptado de [87]).

Se conoce que la doxorubicina es sustrato de la P-gp desde los estudios iniciales de caracterización del gen *ABCB1*, por ello se postula que el eflujo mediado por *ABCB1* puede disminuir la eficacia y que su inhibición podría conducir a un aumento de la toxicidad. Aunque, a día de hoy, parece que la relevancia funcional de estos SNPs no es de la magnitud suficiente como para influir en la disposición de la doxorubicina [124]. A pesar de esto, se ha observado que los pacientes con haplotipo de *ABCB1* c.1236-2677-3435 CC-GG-CC (alelos normales) presentan una menor exposición a doxorubicina [125]. También se han asociado la variantes

de *ABCB1* con mejor respuesta a las antraciclinas y mayor riesgo de neutropenia [126]. Además, varios estudios han encontrado asociaciones entre variantes en *ABCB1* y la respuesta a antraciclinas. En concreto en un estudio asiático encontraron que el genotipo TT en 3435C>T se relacionaba con una peor respuesta [127], aunque en otros estudios se ha encontrado una mayor tasa de respuesta al tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas en pacientes portadoras del alelo T en 3435T>C, así como el haplotipo 3435T-1236T-2677T [128]. Por otro lado, un metanálisis encontró que el SNP 1236C>T en *ABCB1* estaba relacionado con la respuesta en pacientes asiáticas en tratamiento con antraciclinas [129]. En lo concerniente a la toxicidad, también se han descrito asociaciones entre el genotipo GG en *ABCB1* 2677 G>C y la fiebre neutropénica [100] y entre 1236 C>T y anemia [130].

Por lo que respecta a otros transportadores, en pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con R-CHOP, los genotipos variantes en *ABCC1* y *ABCC2* parecen estar relacionados con mayor riesgo de cardiotoxicidad [131]. En un trabajo con más de 500 pacientes de leucemia linfoblástica tratados con doxorubicina, los pacientes con genotipo variante en *ABCB1* rs1045642 presentaron un mayor riesgo de anemia y trombocitopenia [132].

Aunque la *CBR1* parece ser la principal enzima responsable de la metabolización de doxorubicina, los estudios en ratones *knockout* indican que probablemente sus variantes no tengan implicaciones funcionales [124].

Opuestamente, algunas variantes de *CBR3* (rs1056892, rs8133052) resultan en una menor eficiencia catalítica, en comparación con la variante salvaje *in vitro* [124] y, por tanto, se han asociado con menor metabolización de la doxorubicina, mayor reducción tumoral y toxicidad hematológica, además de con cardiotoxicidad [133]. En pacientes supervivientes de cáncer infantil, los portadores del alelo G en *CBR3* rs1056892 presentaban mayor riesgo de toxicidad cardíaca [134].

Otro de los mecanismos de acción y toxicidad atribuidos a las antraciclinas es la generación de EROs en ambientes aeróbicos. Varios enzimas están implicados tanto en la generación de EROs (como la óxido nítrico sintasa -NOS- o la NADPH oxidasa) como en la reducción de EROs a peróxido de hidrógeno (como la superóxido dismutasa -SOD-), pero la implicación de los genes pro y anti oxidantes aún no está clara y está en estudio [124]. Se ha observado, por ejemplo, que existe relación entre genotipos nulos para *GSTM1* y *GSTT1*, glutatión-S-transferasas, y una menor mortalidad [126].

Por tanto, se han descrito ya en la literatura asociaciones entre la respuesta a taxanos y antraciclinas y polimorfismos en genes implicados en sus vías metabólicas, pero los resultados aún no son concluyentes y son imprescindibles más estudios para poder trasladar estos resultados a la práctica clínica.

Así, partiendo de la hipótesis de que existen asociaciones entre la respuesta al tratamiento y SNPs en genes implicados en las vías metabólicas de los antineoplásicos, diseñamos un panel incluyendo polimorfismos en genes que codifican para enzimas metabólicos y transportadores de antraciclinas, taxanos y otros fármacos utilizados en el tratamiento del CM. En este panel, además, se incluyeron polimorfismos en genes que codifican para proteínas implicadas en mecanismos de estrés oxidativo, reparación del ADN y respuesta antioxidante, logrando identificar factores genéticos relacionados con las toxicidades más importantes de estos antineoplásicos esenciales en el tratamiento del CM. Además, se identificaron factores genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos. Estos resultados abren una puerta para el desarrollo de herramientas que sirvan en la toma de decisiones clínicas sobre el mejor tratamiento para cada paciente concreta, es decir, una mejor individualización de los tratamientos quimioterápicos.

CAPÍTULO 2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

CAPÍTULO 2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

La respuesta a fármacos es un proceso altamente complejo en el que intervienen múltiples factores y gran parte de la variabilidad interindividual observada en la respuesta a fármacos se puede explicar por la variación genética entre individuos.

En base a las observaciones descritas sobre la relación existente entre la respuesta individual a los fármacos y polimorfismos en genes implicados en el transporte, metabolismo y las vías de señalización de los antineoplásicos, establecemos como hipótesis que, en pacientes con CM en tratamiento con QT basada en antraciclinas y taxanos, el análisis de polimorfismos en genes implicados en el transporte, metabolismo y vías de señalización en las que están implicados estos fármacos debe permitir establecer relaciones con la toxicidad y/o eficacia del tratamiento y ser una buena herramienta para mejorar y optimizar la farmacoterapia.

2. OBJETIVOS

Se pretende llevar a cabo un estudio farmacogenético en pacientes con CM de mama en tratamiento con QT basada en antraciclinas y/o taxanos con los siguientes objetivos:

Objetivo principal

Analizar la asociación y potencial papel predictivo de variantes genéticas con el desarrollo de **toxicidad** en pacientes con CM tratadas con antraciclinas y taxanos:

- Analizar la asociación y potencial papel predictivo de variantes genéticas en genes implicados en el **transporte y metabolismo** de antraciclinas y taxanos en relación con el desarrollo de toxicidad en pacientes con CM en diferentes estadios tratadas con QT basada en estos fármacos.

- Analizar la asociación y potencial papel predictivo de polimorfismos en genes implicados en la **generación de EROs, estrés oxidativo, reparación de ADN y la respuesta antioxidante** en el desarrollo de toxicidad en pacientes con CM en diferentes estadios tratadas con QT basada en antraciclinas y taxanos.

Objetivo secundario

Analizar la existencia de asociaciones entre variantes genéticas y la respuesta al tratamiento en el subgrupo de pacientes con tratamiento **neoadyuvante**.

CAPÍTULO 3

MATERIAL Y MÉTODOS

CAPÍTULO 3

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO

Estudio observacional con pacientes diagnosticadas de CM que inician tratamiento con QT basada en antraciclinas y taxanos en el Hospital Universitari i Politècnic la Fe (HUPLF).

Los datos clínicos se obtuvieron de las historias clínicas. La inclusión de pacientes y recolección de muestras se realizó de manera prospectiva.

2. PACIENTES

La inclusión de pacientes y recolección de muestras se llevó a cabo en el periodo comprendido entre julio de 2011 y diciembre de 2013. Se incluyeron de modo consecutivo las 157 pacientes que iniciaron tratamiento con antraciclinas y taxanos en el periodo de estudio y que dieron su Consentimiento Informado.

2.1. Criterios de inclusión

- Sexo femenino.
- Edad mayor a 18 años.
- Diagnóstico histológico confirmado de CM.
- Inicio de tratamiento farmacológico con un régimen de QT basado en antraciclinas y/o taxanos.

- Obtención de Consentimiento Informado (Ver **Anexo 3**) según los requisitos del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HUPLF.

2.2. Criterios de exclusión

- Sexo masculino
- Edad menor a 18 años en el momento de inicio del tratamiento farmacológico.
- Enfermedad hepática o renal grave previa al inicio del tratamiento.
- Estado de gestación.
- *Performance status score* (PS, escala ECOG, ver **Anexo 1**) igual o superior a 2 al inicio del tratamiento farmacológico.
- No obtención del Consentimiento Informado.

2.3. Aspectos éticos

El CEIC local aprobó el estudio (Proyecto de Investigación con N° de Registro 2010/0355 e informe favorable del CEIC del HU La Fe del 8 de noviembre de 2010 y autorización de inicio de estudio favorable por parte de la Comisión de Investigación del HU La Fe del 26 de noviembre de 2010). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki y sus posteriores actualizaciones.

Al tratarse de un estudio observacional, la participación en el estudio no interfirió en el manejo clínico de las pacientes. Todas las pacientes incluidas dieron su Consentimiento Informado por escrito (**Anexo 3**) previo a la inclusión y obtención de las muestras biológicas. Tanto los datos genéticos como los datos clínicos fueron manejados de acuerdo con la normativa española para el anonimato del paciente y la protección de datos.

3. VARIABLES CLÍNICAS

3.1. Obtención de datos clínicos

Los datos clínicos necesarios para llevar a cabo el estudio se obtuvieron a partir de los registros de la historia clínica electrónica (Orion® Clinic) y del programa de prescripción electrónica de tratamientos antineoplásicos (Farmis®). La recogida de datos se realizó de forma sistemática mediante un formulario.

3.2. Datos clínicos

Las variables clínicas recogidas se muestran en la **Tabla 3.1**.

Tabla 3.1. Datos clínicos incluidos en el estudio.

Tipo	
Características paciente	<ul style="list-style-type: none">- Peso (kg), Talla (cm)- Fecha de nacimiento- ECOG PS (<i>Eastern Cooperative Group Performance Status</i>)
Fecha de diagnóstico	<ul style="list-style-type: none">- Fecha de la confirmación del diagnóstico por anatomía patológica
Datos anatomopatológicos y moleculares	<ul style="list-style-type: none">- Tipo histológico: Ductal, lobulillar, otros.- Grado histológico- Estado receptores de estrógenos (RE)- Estado receptores de progesterona (RP)- HER2/neu- KI-67
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none">- Fecha inicio de tratamiento- Esquema antineoplásico- Número de ciclos recibidos, reducciones de dosis o retrasos de la administración.- Profilaxis con filgrastim (primaria/secundaria) o con eritropoyetina (primaria/secundaria).

Tabla 3.1. Datos clínicos incluidos en el estudio.

Tipo	
Toxicidad	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones analíticas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anemia, neutropenia, trombocitopenia. ○ Función hepática (AST, ALT) ○ Función renal (Creatinina) - Alteraciones gastrointestinales: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mucositis ○ Diarrea ○ Nauseas ○ Vómitos - Neurotoxicidad (neuropatía periférica). - Alteraciones de la piel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eritrodisestesia palmo-plantar (EPP) ○ Onicolisis - Reacciones infusionales. - Dosis acumulada de antineoplásico en el momento de la reacción adversa
Respuesta	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de respuesta completa patológica (RPC) en neoadyuvancia (criterios Miller y Payne, ver Anexo 4).

Las reacciones adversas acontecidas se recogieron según la escala establecida por los CTCAE v4.0 del NCI [75] (**Anexo 5**). La evaluación de la toxicidad se realizó en todos los ciclos de QT administrados y se registró la toxicidad de mayor grado observada a lo largo del tratamiento.

En el caso de que se administraran dos esquemas diferentes de forma consecutiva, las reacciones adversas que tuvieron lugar durante la administración del primer esquema y que se mantuvieron o agravaron en el transcurso de la administración del segundo, se atribuyeron exclusivamente al primer esquema administrado.

4. SELECCIÓN DE POLIMORFISMOS

Se seleccionaron polimorfismos en genes implicados en el transporte, metabolismo o mecanismo de acción de antraciclinas y taxanos, así como polimorfismos en genes implicados en las vías metabólicas de otros antineoplásicos utilizados en el tratamiento del CM.

La selección de los genes candidatos se hizo tras revisión exhaustiva de la literatura, así como de acuerdo a la información disponible en “*The Pharmacogenomics Knowledge Database*” (PharmGKB; www.pharmgkb.com) [87].

Se seleccionaron aquellos polimorfismos cuya implicación en la respuesta a los fármacos objeto de estudio se había descrito previamente en la literatura, así como polimorfismos que, sin haber estado descritos previamente, se situaban en genes pertenecientes a las rutas de los fármacos objeto de estudio y que podrían tener potencialmente implicaciones funcionales (cambios de aminoácidos, codones de parada, ajustamiento (*splicing*) alternativo, etc.).

De este modo, se seleccionaron 28 genes implicados en las vías de antraciclinas, taxanos y otros fármacos utilizados en el tratamiento del CM, de los cuales se identificaron 75 polimorfismos genéticos previamente descritos en la literatura y/o con implicaciones funcionales potenciales. Los genes y polimorfismos incluidos se describen en la **Tabla 3.2**.

Tabla 3.2. Genes y polimorfismos incluidos en el estudio.

Gen	rs	Variante	Cambio/ Función	Efecto descrito en la literatura	Ref.	Fármacos						
ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	rs1045642	3435C>T	Ile1145Ile	CC:	[83] [135] [125] [97]	Antraciclinas CFM Docetaxel Paclitaxel						
				Menor riesgo de neutropenia y neurotoxicidad con taxanos.								
				Respuesta a antraciclinas y taxanos en CM.								
				TT:								
				Menor eliminación de antraciclinas (asiáticos).								
				Mayor riesgo de neutropenia con docetaxel								
	rs1128503	1236C>T	Gly412Gly	Riesgo de neutropenia y mejor respuesta con taxanos.	[105]							
				TT: menor eliminación de antraciclinas (asiáticos)	[125]							
	rs2032582	2677G>A/T	Ser893 Ala/ Thr	GG: resistencia a antraciclinas y taxanos y peor respuesta.	[113,114]							
				Genotipos variantes:								
				Mayor riesgo de neutropenia con CFM y doxorubicina y docetaxel.	[83,136]							
				Menor supervivencia con CFM y doxorubicina.	[137]							
				Menor eliminación de antraciclinas (asiáticos).	[125]							
				Mayor riesgo de neutropenia con taxanos	[83]							
ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP)	rs45511401	134799G>T	Gly671Val	Alelo T: mayor riesgo cardiotoxicidad con doxorubicina.	[131]	Doxorubicina						
				rs17222723	3563T>A	Val1188Glu	Alelo A: mayor riesgo cardiotoxicidad con doxorubicina.	[131]	Doxorubicina			
							rs2804402	-1019A>G	5' Flanking			
							rs3740066	3972C>T	Ile1324Ile	CC: riesgo aumentado de diarrea con irinotecan.	[138]	
										TT: mayor riesgo de neurotoxicidad con 5FU y platinos.	[139]	
rs8187710	4544G>A	Cys1515Tyr	Alelo A: mayor riesgo cardiotoxicidad con doxorubicina.	[131]								
ATP-binding cassette, sub-family G	ABCG2	rs2622604	6088A>G	Intronic	Alelo T: mielosupresión severa con irinotecan.	[140]	Irinotecan					
Carbonyl reductase 3	CBR3	rs1056892	730G>A	Val244Met	GG: riesgo aumentado de cardiomiopatía con doxorubicina	[141]	Doxorubicina					
		rs8133052	11G>A	Cys4Tyr	Alelo G: menor severidad neutropenia con doxorubicina.	[133]						
Cytochrome P 450	CYP1B1	rs1056836	*3, 4326C>G	Leu432Val	CC: menor respuesta a FEC.	[142]	Docetaxel Paclitaxel					
					GG: menor respuesta a docetaxel.	[143]						
				Alelo G: menor supervivencia libre de progresión.	[84]							
	rs72549389	2T>C	-									

Tabla 3.2. Genes y polimorfismos incluidos en el estudio.

Gen	rs	Variante	Cambio/ Función	Efecto descrito en la literatura	Ref.	Fármacos		
CYP2C8	rs11572103	*2, 499A>T	Ile199Phe	Alelo T: Menor aclaramiento de paclitaxel; No se asocia con metabolismo de paclitaxel.	[144] [145]	Docetaxel Paclitaxel		
	rs10509681	*3, 1196A>G	Lys329Arg	Alelo G mayor riesgo de neuropatía periférica con paclitaxel.	[105]			
	rs11572080	*3, 416G>A	Arg69Lys	TT: mayor riesgo de neuropatía periférica con paclitaxel.	[91]			
	rs1058930	*4, 792C>G	Ile194Met	Alelo C: Menor actividad catalítica de CYP2C8 con paclitaxel No se asocia con metabolismo de paclitaxel	[146] [145]			
	rs1113129	Hap C G>C	Intronic	Alelo G: menor riesgo neurotoxicidad con paclitaxel.	[91]			
	rs1341164	1774A>G	-	-				
	rs1934951	35707G>A	Intronic	-				
	rs3832694	1382delTTG		-				
	CYP2D6	rs1065852	*4 varios haplot, 100C>T	Pro34Ser	Alelo A: mayor riesgo recurrencia con tamoxifeno. Metabolizadores lentos: mayor riesgo recaída con tamoxifeno.		[147] [148–150]	Tamoxifeno
		rs1135840	varios haplot, 1457G>C	Ser435Thr/ Ser	Metabolizadores lentos: mayor riesgo recaída con tamoxifeno		[148–150]	
rs16947		varios haplot, Arg196Cys	733C>T	Metabolizadores lentos: mayor riesgo recaída con tamoxifeno	[148–150]			
rs28371706		*17 varios haplot, C>A	Thr107Asn/ Ile/ His/ Gln	Metabolizadores lentos: mayor riesgo recaída con tamoxifeno	[148–150]			
rs28371725		varios haplot, G>A	Glu242Lys	Metabolizadores lentos: mayor riesgo recaída con tamoxifeno	[148–150]			
rs3892097		*4 varios haplot, G>A	Acceptor	Metabolizadores lentos: mayor riesgo recaída con tamoxifeno	[148–150]			
rs4986774		parte de *3, T > -	-	Metabolizadores lentos: mayor riesgo recaída con tamoxifeno	[148–150]			
rs5030655		*6, 454delT	Val52Gly	Metabolizadores lentos: mayor riesgo recaída con tamoxifeno	[148–150]			
rs59421388		*29, 3183G>A	Val287Thr/ Met	Menor actividad metabólica.	[151]			

Tabla 3.2. Genes y polimorfismos incluidos en el estudio.

Gen	rs	Variante	Cambio/ Función	Efecto descrito en la literatura	Ref.	Fármacos	
	rs61736512	*29, 1659G>A	Arg36His/ Ile/ Met	Menor actividad metabólica.	[151]		
CYP3A4	rs2740574	*1B, 392G>A	5' flanking	Alelo G: Mayor aclaramiento de docetaxel; Menor supervivencia libre de enfermedad con FEC.	[90] [152]	Paclitaxel Docetaxel	
	rs12721627	*16, 554C>G	Thr185Ser	Alelo C: menor metabolismo de paclitaxel.	[153]		
CYP3A5	rs776746	6986A>G	Splicing defect	Alelo G: Menor riesgo de neurotoxicidad con paclitaxel. Mayor riesgo de neutropenia por docetaxel.	[91] [100]	Paclitaxel Docetaxel	
CYP19A1	rs4646	*161T>G	3' UTR	TT: menor respuesta a inhibidores de la aromatasa.	[154]	Inhibidores de la aromatasa	
	rs6493497	-182C>T	5' Flanking	CT: cambio en la actividad de la aromatasa.	[155]		
	rs700519	790C>T	Arg264Cys	-			
	rs7176005	-626G>A	5' Flanking	AA: mayor riesgo de síntomas vasomotores. GA: cambio en la actividad de la aromatasa.	[156] [155]		
Dihydropyrimidine dehydrogenase	DPYD	rs1801159	*5, 1516A>G	Ile543Val	CC: mayor riesgo de leucopenia, nauseas/vómitos y menor aclaramiento de 5FU.	[157]	5FU Capecitabina
		rs1801265	*9, 85T>C	Cys29Arg	CC: Menor metabolismo de 5FU; Actividad aumentada de la DPD en individuos expuestos de 5FU.	[158] [159]	
					Alelo C: menor riesgo de toxicidad gastrointestinal con 5FU. TC: mayor riesgo de nauseas/vómitos con 5FU	[160] [157]	
		rs2297595	496A>G	Met166Val	Alelo G: Menor riesgo de neutropenia con 5FU; Mayor riesgo de toxicidad con capecitabina y 5FU; Mayor actividad de la DPYD; Menor metabolismo de 5FU	[160] [161–163] [164] [158]	
		rs3918290	*2A, 67887533	Donor	CT: Mayor riesgo de toxicidad con 5FU/capecitabina;	[162,165, 166]	

Tabla 3.2. Genes y polimorfismos incluidos en el estudio.

Gen	rs	Variante	Cambio/ Función	Efecto descrito en la literatura	Ref.	Fármacos	
		G>A		Mayor riesgo de neutropenia; Mayor riesgo de mucositis y trombocitopenia con 5FU; Menor metabolismo de 5FU; No asociación con toxicidad.	[167] [160] [166,168] [169].		
			Alelo T:	Mayor riesgo de toxicidad con 5FU/capecitabina; Mayor riesgo trombocitopenia con 5FU; Mayor riesgo mielosupresión, síndrome mano-pie y diarrea con 5FU.	[170] [171] [172]		
	rs72549309	302delT	Phe100Ser	-			
Excision repair cross complementation group 1	ERCC1	rs11615	354T>C	Asn118Asn	Alelo C: menor riesgo de nefrotoxicidad por platinos.	[173-175]	CFM
		rs3212986	8092C>A	Gln504Lys	AC: mayor riesgo de nefrotoxicidad por platinos.	[173]	Platinos
Excision repair cross complementation group 2	ERCC2	rs13181	2251A>C	Lys751Gln	CC: Menor supervivencia libre de progresión en cáncer de páncreas con capecitabina, docetaxel, cisplatino, epirubicina, gemcitabina. Mayor supervivencia libre de evento en osteosarcoma con cisplatino, doxorubicina, ifosfamida.	[175] [176]	CFM Platinos
		rs1799793	862G>A	Asp288Asn	CT: mayor riesgo de neutropenia con cisplatino/CFM en cáncer de ovario. Alelo T: mayor supervivencia libre de evento en osteosarcoma con doxorubicina, cisplatino, ifosfamida, MTX. CC: mayo supervivencia global en cáncer de páncreas con capecitabina, docetaxel, cisplatino, epirubicina, gemcitabina.	[173] [176] [175]	
					GG: mayor supervivencia libre de progresión con CFM, 5FU.	[177]	CFM 5FU
Fibroblast growth factor receptor 4	FGFR4	rs351855	1162G>A				
Glutathione S-transferase mu3	GSTM3	rs1799735	468+24delG	Intronic	Delección: mayor riesgo de anemia y trombocitopenia y mayor riesgo de neuropatía periférica en cáncer de ovario con cisplatino y CFM.	[173]	CFM

Tabla 3.2. Genes y polimorfismos incluidos en el estudio.

Gen		rs	Variante	Cambio/ Función	Efecto descrito en la literatura	Ref.	Fármacos
Glutathione S-transferase pi1	<i>GSTP1</i>	rs1138272	341C>T	Ala114Val	Alelo T: menor supervivencia libre de evento y supervivencia global en osteosarcoma con cisplatino.	[178]	Doxorubicina Epirubicina CFM
		rs1695	313A>G	Ile105Val	Alelo A: Mayor respuesta a FEC. Menor severidad de la toxicidad con FEC. GG: menor riesgo de quimioresistencia a doxorubicina en cáncer de mama.	[179,180] [180] [181]	
		rs8191439	-18G>A	-	-		
		rs1801131	1286A>C	Glu429Ala	Alelo C: Mayor riesgo de efectos adversos en artritis con MTX. Mayor riesgo de efectos adversos en CCR con capecitabina/5FU. Mayor riesgo de enfermedad injerto contra huésped en LMC con MTX. CC: menor severidad de la mucositis en trasplante hematopoyético con MTX.	[182] [165,183,184] [185] [186]	
Methylene tetrahydrofolate reductase (NADPH)	<i>MTHFR</i>	rs1801133	667C>T	Ala222Val	AA: Mayor riesgo de toxicidad con MTX en leucemia, artritis, osteosarcoma Alelo A: Mayor riesgo de tener concentraciones altas prolongadas de MTX en leucemia. Mayor riesgo de enfermedad hepática con MTX. Mayor riesgo de toxicidad con MTX Mayor riesgo de neutropenia en CCR con FOLFOX. Mayor riesgo de toxicidad en CCR con 5FU y CFM.	[187–192] [193] [194,195] [195] [196] [197]	5FU MTX Varios
		rs1799983	894G>T	Asp298Glu	Alelo G: mayor supervivencia libre de progresión en cáncer de mama con FEC.	[198]	
		rs1800779	-949G>A	-	-		
Nitric oxide synthase 3	<i>NOS3</i>	rs2070744	-786T>C	5' flanking	CC: mayor supervivencia libre de enfermedad en cáncer de mama.	[198]	Epirubicina 5FU CFM

Tabla 3.2. Genes y polimorfismos incluidos en el estudio.

Gen	rs	Variante	Cambio/ Función	Efecto descrito en la literatura	Ref.	Fármacos	
NADPH dehydrogenase. quinone 1	<i>NQO1</i>	rs1800566	445C>T	Pro149Ser	AA:	Doxorubicina Epirubicina 5FU CFM	
					Menor supervivencia en CM con FEC.		[199]
					Menor riesgo de toxicidad (anemia) en CM con FEC o FAC.		[200]
					Alelo A:		[201]
					Peor supervivencia global en CM con AC.		[202]
Ribonucleotide reductase M1	<i>RRM1</i>	rs1042858	2464G>A	Ala744Ala	Alelo A: menor riesgo de neutropenia en CM con gemcitabina.	[203]	Paclitaxel Gemcitabina
		rs9937	2455A>G	Thr741Thr	Alelo A: peor respuesta y mayor riesgo de neutropenia en cáncer de páncreas con gemcitabina.	[204]	
					AA: no está asociado con la neuropatía por paclitaxel en CM.	[205]	
					Alelo G: Menor riesgo de neutropenia en CM con gemcitabina.	[203]	
Superoxide dismutase 2, mitochondrial	<i>SOD2</i>	rs4880	47T>C	Val16Ala	Alelo C: menor supervivencia mujeres en CM con CFM.	[206]	Doxorubicina CFM
Tumor protein p53	<i>TP53</i>	rs1042522	98C>G	Pro33Arg	Alelo G:	Paclitaxel CFM 5FU	
				Menor respuesta a paclitaxel y cisplatino en cáncer de pulmón.	[207]		
				Menor riesgo de toxicidad con CFM y 5FU en CM.	[197]		
Thymidylate synthetase	<i>TYMS</i>	rs2853539	-1582T>C	Intronic	AA: menor respuesta a MTX en artritis.	[208]	Paclitaxel Capecitabina 5FU MTX
		rs34489327	*449delAinsT TAAAG	3' UTR	Alelo TTAAAG:	[209]	
					Menor supervivencia global en cáncer de estómago con paclitaxel y capecitabina.	[210]	
					Menor respuesta en cáncer de recto con 5FU	[211]	
					DEL/DEL: mayor riesgo de toxicidad con capecitabina o 5FU.	[184]	
					Alelo DEL: menor respuesta a 5FU en CCR.	[211]	
UDP glucuronosyl tranferase	<i>UGT1A1</i>	rs10929302	3156G>A	5' flanking	AA: mayor riesgo de diarrea con irinotecan.	[212]	Varios
		rs4124874	-3279T>G	5' flanking	Alelo G: mayor riesgo de neutropenia con irinotecan.	[213]	
		rs4148323	211G>A	Gly71Arg	Alelo A:	[214]	
					Menor actividad enzimática de UGT1A1.	[215,216]	
				Mayor riesgo de neutropenia, trombocitopenia, diarrea con cisplatino/irinotecan en cáncer genital femenino.			

Tabla 3.2. Genes y polimorfismos incluidos en el estudio.

Gen	rs	Variante	Cambio/ Función	Efecto descrito en la literatura	Ref.	Fármacos	
				AA: Menor metabolismo de SN-38. Menor respuesta a cisplatino/irinotecan en cáncer de pulmón. Mayor riesgo de neutropenia con cisplatino/irinotecan en cáncer de pulmón.	[217,218] [217] [138,217]		
	UGT1A9	rs7586110	-57T>G	Intronic	Alelo G: mayor riesgo de anemia con irinotecan.	[219]	
		rs17868323	387T>G	Asn129Lys	Alelo G: mayor riesgo de diarrea con irinotecan	[219]	
Vascular endothelial growth factor A	VEGFA	rs2010963	405G>C	5' UTR	CC: menor respuesta a CFM en cáncer de próstata. CG: menor respuesta a capecitabina/oxaliplatino en CCR.	[220] [221]	Bevacizumab Docetaxel
		rs699947	-2578 C/A	5' Flanking	CA: menor respuesta a capecitabina/oxaliplatino en CCR. AA: mayor supervivencia libre de progresión en CM con docetaxel. CC: mayor respuesta en CCR con bevacizumab.	[221] [222] [223]	CFM Capecitabina Platinos
		rs833061	-460 C/T	5' Flanking	CC: mayor supervivencia global con docetaxel en CM.	[222]	
Xeroderma pigmentosum, complementation group C	XPC	rs2228001	2704C>A	Gln902Lys	Alelo G: Mayor riesgo de ototoxicidad con cisplatino. Mayor riesgo de neutropenia y otras toxicidades con cisplatino.	[224] [225]	
		rs2607737	-	-	-		
X-ray repair complementing defective repair	XRCC1	rs25487	1196A>G	Gln399Arg	CC: Menor riesgo de neuropatía periférica en CCR con FOLFOX. Mayor riesgo de neuropatía periférica en cáncer de ovario con cisplatino/CFM. Alelo T: mayor respuesta a platinos en cáncer de pulmón.	[196] [173] [226]	CFM Cisplatino

5FU: 5-Fluorouracilo; CCR: cáncer colorrectal; CDA: citidina deaminasa; CFM: ciclofosfamida; CM: cáncer de mama; DPYD: dihidropirimidina dehidrogenasa; FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; FOLFOX: 5-fluorouracilo, oxaliplatino, folinic; MTX: metotrexate.

5. MUESTRAS Y EXTRACCIÓN DE ADN

Se recogieron 3 mL de sangre periférica en tubo con EDTA aprovechando las extracciones rutinarias para las analíticas de control de la enfermedad. La sangre se congeló de inmediato a -20°C hasta la extracción del ADN.

El ADN genómico de cada muestra se aisló a partir de 200 µL de sangre periférica obtenida en tubos con EDTA. Para ello se utilizó un kit comercial basado en la centrifugación en microcolumnas (*UltraClean® BloodSpin® DNA Isolation Kit (MoBio Laboratories, Inc, Carlsbad, CA, USA)*).

El control de calidad de las muestras de ADN se llevó a cabo cuantificando la concentración y pureza del mismo mediante el espectrofotómetro NanoDrop® (*NanoDrop Technologies Inc., Wilmington, DE, USA*). Las muestras de ADN se almacenaron a -20°C hasta su utilización.

6. GENOTIPADO

El genotipado de los 75 polimorfismos seleccionados se realizó a partir de 400 ng de ADN mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF) utilizando el equipo Sequenom MassArray Analyzer (*SEQUENOM Inc., San Diego, CA Fannon WR, Proc Am Assoc Cancer Res 43: 53, 2002*).

Todos los marcadores se determinaron siguiendo las instrucciones del fabricante (*Sequenom, San Diego, CA, USA*). Brevemente, el ensayo de SNP se diseñó mediante el software propio del fabricante (www.mysequenom.com/tools). Las reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) se llevaron a cabo en 5 µL de volumen en una placa estándar de 384 pocillos de acuerdo a las especificaciones proporcionadas por Sequenom. El producto de la amplificación se lavó utilizando fosfatasa alcalina para neutralizar todo desoxinucleótido (dNTPs) que no se hubiera incorporado a la reacción. Las reacciones de los ensayos de discriminación alélica se realizaron adicionando cebadores de extensión, DNA polimerasa y una mezcla de desoxinucleótidos (dNTPs) y didesoxinucleótidos (ddNTPs) a cada pocillo. Se añadieron resinas de limpieza MassExtend a la mezcla para quelar las sales exógenas que

podieran interferir en el análisis MALDI-TOF. La mezcla de reacción se vertió en el microarray SpectroCHIP II y se sometió a espectrometría de masas MALDI-TOF.

Cada polimorfismo se determinó por triplicado y se incluyeron controles negativos para descartar contaminación. Además, tres muestras se procesaron por duplicado para evaluar la reproducibilidad.

Los triplicados de los 75 SNPs genotipados en cada una de las muestras se revisaron uno a uno manualmente. Al ser la espectrometría de masas una técnica *gold-standard* las discrepancias entre los triplicados son muy poco frecuentes, pero en los casos en los que ocurrieron se eligió el genotipo mayoritario y, en caso de discrepancia total entre los tres resultados, se dio el resultado como *No Call*. Por ejemplo: a) CC, CC, CT = CC; b) CC, CC, *No Call* = CC; c) CC, *No Call*, *No Call* = *No Call*; d) CC, CT, *No Call* = *No Call*.

El genotipado mediante el diseño de paneles de genes o *arrays*, como es el caso de la plataforma Sequenom, permite genotipar simultáneamente genes candidatos para los que existen evidencias de las posibles asociaciones con de objetivo de confirmarlas, así como incluir otros genes con un papel menos definido según la literatura, en un nivel exploratorio, con el objetivo de generar hipótesis acerca de su posible papel.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se registraron en una base de datos de Microsoft Acces® diseñada y elaborada expresamente para la realización de este estudio.

El número de pacientes incluido en el estudio se considera aceptable para conseguir significación estadística en los SNPs más relevantes aunque, debido a la diferente frecuencia de cada uno de los polimorfismos incluidos en la población general, es difícil establecer *a priori* el número de pacientes necesario.

Los datos se resumieron mediante la media (intervalo de confianza de 95%) o mediana (primer y tercer cuartil) según procedió a la distribución de los datos para las variables cuantitativas y mediante frecuencias absolutas y relativas (intervalo de confianza de 95%) para las variables categóricas.

Se llevó a cabo un exhaustivo control de calidad evaluando individualmente cada una de las muestras analizadas y cada uno de los polimorfismos determinados. Se determinó la tasa de genotipado (TG) para cada polimorfismo (porcentaje de muestras con genotipado correcto, distinto de *No Call*) y para cada muestra. Las muestras o polimorfismos que no alcanzaron una TG de al menos el 90% se eliminaron del análisis.

Además, se determinó la frecuencia del alelo menor (MAF) y se utilizó la prueba de Ji - Cuadrado para evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg.

Las toxicidades se definieron como variables binarias de acuerdo a la NCI CTCAE (Negativo: grado 0-1 frente a Positivo: grado 2-4). Se adoptó este criterio debido a que las toxicidades grado 2 tienen ya la suficiente significación clínica como para provocar cambios en el manejo de los pacientes, como ajustes de dosis, retrasos o suspensión del tratamiento [227].

En el análisis de cada uno de los grupos de tratamiento se incluyeron en el modelo predictivo únicamente los SNPs en genes de la vía metabólica del fármaco correspondiente y las RAMs atribuibles a este.

Los análisis univariantes se llevaron a cabo mediante el test de Ji - Cuadrado o la prueba exacta de Fischer bilateral contemplando tanto el modelo dominante como recesivo.

La asociación entre las toxicidades y los diferentes polimorfismos se evaluó también mediante regresión logística binaria. En el modelo predictivo se introdujeron además las siguientes variables: edad, ECOG PS, esquema antineoplásico y tipo de tratamiento (adyuvante/neoadyuvante o metastásico) (método de exclusión por pasos (*backward stepwise selection*), p inclusión $< 0,05$, p exclusión $> 0,10$).

Además, el contraste de la existencia de asociaciones entre los distintos SNPs (modelo codominante) y las variables respuesta se realizó mediante *Elastic Net* [228]. Este tipo de regresión penaliza a cero los coeficientes menos influyentes de la regresión, permitiendo seleccionar aquellas covariables con más influencia en la respuesta, es decir, que en nuestros resultados esperamos que *Elastic Net* nos devuelva aquellos SNPs que considera más influyentes. En todos los modelos se ha ajustado por edad, esquema de tratamiento antineoplásico y tipo de tratamiento (adyuvante/neoadyuvante o metastásico). La selección del parámetro de penalización de los modelos se ha realizado mediante validación cruzada.

La asociación entre la dosis acumulada de fármaco hasta el desarrollo de toxicidad grado ≥ 2 y los SNPs seleccionados por *Elastic Net* se llevó a cabo mediante regresión de Cox multivariante incluyendo la edad, esquema antineoplásico y tipo de tratamiento (adyuvante/neoadyuvante o metastásico) como covariables.

El software estadístico utilizado para el análisis fue SPSS® (IBM SPSS Statistics versión 19, Armonk, NY) y R, versión 3.2.2. y su paquete glmnet (versión 2-2.1).

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

1. GENOTIPADO

Se genotiparon un total de 157 muestras de ADN procedentes de 157 pacientes con diagnóstico histológico de CM.

Tres de estas muestras se genotiparon por duplicado para comprobar la reproducibilidad de la técnica, lo que supone un total de 160 analíticas. En cada una de las muestras se determinaron simultáneamente los 75 SNPs incluidos en el diseño del panel de Sequenom®.

En la **Tabla 4.1** se muestran los resultados de genotipado de los 75 SNPs. Para cada uno de ellos se muestran las frecuencias genotípicas observadas en nuestra población de pacientes con CM, además de la MAF y la MAF esperada en función de los datos poblacionales descritos en la “*Database of Single Nucleotide Polymorphisms*” (dbSNP) eligiendo como población de referencia HapMap CEU (European) u otras poblaciones caucásicas sólo en caso de que HapMap CEU no estuviera disponible (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Además, se muestra la p resultante de aplicar la prueba de Ji-Cuadrado para comprobar el equilibrio de Hardy-Weinberg (pHW) y la Tasa de Genotipado (TG: % de muestras con resultado válido), resaltándose en negrita los resultados de TG<90% o pHW <0,05.

Tabla 4.1. Resultados del genotipado de 75 SNPs relacionados con el tratamiento del CM.

Gen	rsID	Cambio	Frecuencias genotípicas, %			MAF, %	MAF esperada, %	p HW	TG, %
			HN	Ht	HV				
ABCB1	rs1045642	C>T	26,8	47,8	25,5	49,4	53,4*	0,630	100,0
ABCB1	rs1128503	C>T	35,7	47,8	16,6	40,4	45,1*	1,000	100,0
ABCB2	rs2032582	G>A/T	31,2	49,7	19,1	40,1	46,9*	0,910	100,0
ABCC1	rs45511401	G>T	93,0	6,4	0,6	3,8	2,7*	0,200	100,0
ABCC2	rs17222723	T>A	84,1	15,3	0,6	8,3	6,7*	1,000	100,0
ABCC2	rs2804402	C>T	40,3	41,0	18,7	39,2	S.D.	0,110	85,4
ABCC2	rs3740066	G>A	40,8	40,8	18,5	38,9	34,2*	0,092	100,0
ABCC2	rs8187710	G>A	84,1	15,3	0,6	8,3	5,3*	1,000	100,0
CBR3	rs1056892	G>A	50,3	40,8	8,9	29,3	30,0*	0,850	100,0
CBR3	rs8133052	G>A	23,6	42,7	33,8	55,1	53,6*	0,110	100,0
CYP19A1	rs4646	C>A	54,1	39,5	6,4	26,1	23,5*	1,000	100,0
CYP19A1	rs6493497	G>A	77,1	21,0	1,9	12,4	14,7*	0,710	100,0
CYP19A1	rs700519	C>T	94,9	5,1	0,0	2,5	3,1*	1,000	100,0
CYP19A1	rs7176005	C>T	79,6	18,5	1,9	11,1	S.D.	0,410	100,0
CYP1B1	rs1056836	C>G	35,0	47,8	17,2	41,1	44,2*	0,870	100,0
CYP1B1	rs72549389	T>G	64,6	34,7	0,7	18,1	S.D.	0,037	91,7
CYP2C8	rs10509681	T>C	73,2	22,3	4,5	15,6	13,7*	0,065	100,0
CYP2C8	rs1058930	C>G	89,8	10,2	0,0	5,1	6,6*	1,000	100,0
CYP2C8	rs1113129	G>C	61,8	31,8	6,4	22,3	19,2*	0,350	100,0
CYP2C8	rs11572080	G>A	72,6	22,9	4,5	15,9	10,8*	0,075	100,0
CYP2C8	rs11572103	A>T	99,4	0,6	0,0	0,3	0,0*	1,000	100,0
CYP2C8	rs1341164	T>C	51,6	38,9	9,6	29,0	31,9*	0,560	100,0
CYP2C8	rs1934951	G>A	70,7	28,7	0,6	15,0	15,9*	0,200	100,0
CYP2C8	rs3832694	DEL>TTG	100,0	0,0	0,0	0,0	S.D.	N.P.	100,0
CYP2D6	rs1065852	C>T	59,2	39,5	1,3	21,0	17,9*	0,017	100,0
CYP2D6	rs1135840	C>G	34,2	49,0	16,8	41,3	39,4 [#]	1,000	98,7
CYP2D6	rs16947	G>A	46,2	53,8	0,0	26,9	42,0 [#]	0,000	91,1
CYP2D6	rs28371706	C>T	98,1	1,9	0,0	1,0	6,1 [#]	1,000	100,0
CYP2D6	rs28371725	G>A	84,1	14,0	1,9	8,9	9,2 [#]	0,100	100,0
CYP2D6	rs3892097	G>A	60,0	40,0	0,0	20,0	23,7 [#]	0,001	98,7
CYP2D6	rs4986774	DEL>A	97,5	2,5	0,0	1,3	2,5 [#]	0,871	100,0
CYP2D6	rs5030655	DEL>T	66,7	27,5	5,9	19,6	S.D.	0,120	97,5
CYP2D6	rs59421388	C>T	98,7	1,3	0,0	0,6	3,6 [#]	1,000	100,0
CYP2D6	rs61736512	C>T	98,7	1,3	0,0	0,6	2,8 [#]	1,000	100,0
CYP3A4	rs12721627	C>G	100,0	0,0	0,0	0,0	0,5 [#]	N.P.	100,0

Tabla 4.1. Resultados del genotipado de 75 SNPs relacionados con el tratamiento del CM.

Gen	rsID	Cambio	Frecuencias genotípicas, %			MAF, %	MAF esperada, %	p HW	TG, %
			HN	Ht	HV				
<i>CYP3A4</i>	rs2740574	A>G	94,3	5,7	0,0	2,9	2,3 [#]	1,000	100,0
<i>CYP3A5</i>	rs776746	G>A	90,4	9,6	0,0	4,8	5,9*	1,000	100,0
<i>DPYD</i>	rs1801159	A>G	60,5	35,7	3,8	21,7	16,5*	0,640	100,0
<i>DPYD</i>	rs1801265	T>C	68,6	27,6	3,8	17,6	16,7*	0,580	99,4
<i>DPYD</i>	rs2297595	T>C	88,5	10,8	0,6	6,1	5,8*	0,440	100,0
<i>DPYD</i>	rs3918290	G>A	100,0	0,0	0,0	0,0	0,4*	N.P.	100,0
<i>DPYD</i>	rs72549309	ATGA>DEL	90,2	4,9	4,9	7,4	S.D.	1,000	77,7
<i>ERCC1</i>	rs11615	T>C	31,8	55,4	12,7	40,4	35,8*	0,070	100,0
<i>ERCC1</i>	rs3212986	G>T	53,8	39,1	7,1	26,6	23,5*	1,000	99,4
<i>ERCC2</i>	rs13181	T>G	43,6	45,5	10,9	33,7	66,8*	0,860	99,4
<i>ERCC2</i>	rs1799793	G>A	42,7	49,0	8,3	32,8	31,4*	0,210	100,0
<i>FGFR4</i>	rs351855	T>C	73,1	0,0	26,9	26,9	71,7*	0,000	16,6
<i>GSTM3</i>	rs1799735	AGG>DEL	72,0	24,2	3,8	15,9	5,2 [#]	0,267	100,0
<i>GSTP1</i>	rs1138272	C>T	89,8	10,2	0,0	5,1	9,7*	1,000	100,0
<i>GSTP1</i>	rs1695	A>G	45,9	42,7	11,5	32,8	40,7*	0,720	100,0
<i>GSTP1</i>	rs8191439	G>A	96,8	2,6	0,6	1,9	0,9*	0,048	99,4
<i>MTHFR</i>	rs1801131	A>C	55,4	34,4	10,2	27,4	34,1*	0,110	100,0
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C>T	29,3	55,4	15,3	43,0	31,0*	0,140	100,0
<i>NOS3</i>	rs1799983	G>T	36,3	45,2	18,5	41,1	34,2*	0,410	100,0
<i>NOS3</i>	rs1800779	A>G	38,9	46,5	14,6	37,9	39,6*	0,870	100,0
<i>NOS3</i>	rs2070744	T>C	36,5	42,3	21,2	42,3	0,0*	0,100	99,4
<i>NQO1</i>	rs1800566	C>T	51,6	40,1	8,3	28,3	21,2*	0,850	100,0
<i>RRM1</i>	rs1042858	A>G	82,8	12,7	4,5	10,8	11,2 [#]	0,000	100,0
<i>RRM1</i>	rs9937	G>A	30,6	47,8	21,7	45,5	38,3 [#]	0,630	100,0
<i>SOD2</i>	rs4880	T>C	26,8	47,8	25,5	49,4	55,3*	0,630	100,0
<i>TP53</i>	rs1042522	G>C	54,1	40,8	5,1	25,5	23,3*	0,410	100,0
<i>TPMT</i>	rs1800584	G>A	100,0	0,0	0,0	0,0	0,9*	N.P.	100,0
<i>TYMS</i>	rs2853539	A>G	43,6	49,4	7,1	68,3	S.D.	0,098	99,4
<i>TYMS</i>	rs34489327	TTAAAG> DEL	100,0	0,0	0,0	0,0	40,3*	N.P.	100,0
<i>UGT</i>	rs10929302	G>A	55,1	34,6	10,3	27,6	26,7*	0,110	99,4
<i>UGT</i>	rs17868323	G>T	44,2	37,8	17,9	36,9	40,4 [#]	0,025	99,4
<i>UGT</i>	rs2622604	C>T	60,3	34,0	5,8	22,8	25,2*	0,650	99,4
<i>UGT</i>	rs4124874	A>C	30,3	47,7	21,9	54,2	54,9*	0,630	98,7
<i>UGT</i>	rs4148323	G>A	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0*	N.P.	100,0
<i>UGT</i>	rs7586110	T>G	40,0	43,2	16,8	38,4	38,9*	0,310	98,7
<i>VEGFA</i>	rs2010963	G>C	42,7	48,4	8,9	33,1	42,3 [#]	0,280	100,0

Tabla 4.1. Resultados del genotipado de 75 SNPs relacionados con el tratamiento del CM.

Gen	rsID	Cambio	Frecuencias genotípicas, %			MAF, %	MAF esperada, %	p HW	TG, %
			HN	Ht	HV				
VEGFA	rs699947	A>C	15,4	52,3	32,2	58,4	52,2*	0,400	94,9
VEGFA	rs833061	C>T	35,9	35,9	28,2	46,2	52,7 [#]	0,014	49,7
XPC	rs2228001	A>C	37,6	48,4	14,0	38,2	40,7*	0,870	100,0
XPC	rs2607737	C>T	21,0	50,3	28,7	53,8	49,1*	1,000	100,0
XRCC1	rs25487	G>A	36,2	49,3	14,5	39,1	36,6*	0,730	96,8

HN: homocigoto normal; Ht: heterocigoto; HV: Homocigoto variante; MAF: *Minor allele frequency* (frecuencia del alelo menor); p HW: p resultado de la prueba de Hardy-Weinberg (Ji - Cuadrado), se consideró que valores de $p < 0,05$ no cumplían este criterio; TG: Tasa de genotipado (muestras con genotipado correcto). Poblaciones de referencia: * HapMap-CEU ("*Utah residents with Northern and Western European ancestry from the CEPH collection*"), # CEU (*Single Caucasian Male*).

Como se puede observar en la **Tabla 4.1**, 5 SNPs resultaron monomórficos (MAF = 0,0%) y para 4 SNPs la TG fue < 90%. Además, 9 SNPs no cumplieron con el equilibrio de Hardy-Weinberg.

2. PACIENTES INCLUIDAS

Se reclutaron de modo consecutivo 157 pacientes que dieron su consentimiento informado y que iban a iniciar tratamiento con QT basada en antraciclinas y taxanos para el tratamiento del CM. En 11 casos se recogieron tanto los datos de reacciones adversas correspondientes al tratamiento al diagnóstico como los datos correspondientes al tratamiento a la recaída.

En la **Tabla 4.2** se muestran los tratamientos secuenciales que recibieron las pacientes incluidas en el estudio.

Tabla 4.2. Combinaciones de tratamiento administradas a las pacientes incluidas en el estudio.

Tratamiento	n	%
TAC	39	23,1
TC	13	7,7
Docetaxel 100mg/m ² c/21días + Trastuzumab	3	1,8
Docetaxel 100mg/m ² c/21 días + Bevacizumab	3	1,8

Tabla 4.2. Combinaciones de tratamiento administradas a las pacientes incluidas en el estudio.

Tratamiento	n	%
AC seguido de Docetaxel 100mg/m ² c/21días	17	10,1
AC seguido de Docetaxel 100mg/m ² c/21días + Trastuzumab	7	4,1
AC seguido de Paclitaxel 80mg/m ² c/7días	14	8,3
AC seguido de Paclitaxel 80mg/m ² c/7días + Trastuzumab	2	1,2
FEC seguido de Paclitaxel 80mg/m ² c/7días	7	4,1
FEC seguido de Paclitaxel 80mg/m ² c/7días + Trastuzumab	4	2,4
FEC seguido de Docetaxel 100mg/m ² c/21días	19	11,2
FEC	2	1,2
Paclitaxel 80mg/m ² c/7días	6	3,6
Paclitaxel 80mg/m ² c/7días + Bevacizumab	12	7,1
Paclitaxel 80mg/m ² c/7días + Doxorubicina liposomal 50mg/m ² c/21días	4	2,4
Paclitaxel 80mg/m ² c/7días + Doxorubicina liposomal 50mg/m ² c/21días + Trastuzumab	7	4,1
Doxorubicina liposomal 50mg/m ² c/21días	10	5,9

TAC: Docetaxel 75 mg/m² + doxorubicina 50 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² c/21días; TC: Docetaxel 75 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² c/21 días; AC: Doxorubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² c/21días; FEC: 5-Fluorouracilo 500 mg/m² + Epirubicina 90 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² c/21días

Esta tabla refleja la variabilidad de los esquemas de QT utilizados en la práctica clínica en el tratamiento del CM. Para el análisis las pacientes se dividieron en 4 grupos en función del fármaco a analizar: a) Pacientes en tratamiento con **docetaxel** (incluye pacientes tratadas con los esquemas TAC, TC y docetaxel en monoterapia o acompañado de anticuerpo monoclonal); b) Pacientes en tratamiento con **paclitaxel** (incluye pacientes tratadas con paclitaxel semanal en monoterapia o acompañado de doxorubicina liposomal y monoclonal); c) pacientes tratadas con **doxorubicina** (incluye pacientes tratadas con TAC y AC); d) pacientes tratadas con **epirubicina** (pacientes con el esquema FEC).

En el análisis de cada uno de estos grupos se incluyeron en el modelo predictivo únicamente los SNPs en genes de la vía metabólica del fármaco correspondiente y las RAMs atribuibles a este. Además, cuando el número de pacientes fue suficiente, se llevó a cabo el análisis por separado de cada esquema de tratamiento. En la **Tabla 4.3** se relacionan los esquemas de QT administrados.

Tabla 4.3. Esquemas de quimioterapia administrados a las pacientes incluidas en el estudio.

Esquema	n	%
TAC	39	16,2
TC	13	5,4
Docetaxel 100mg/m ² c/21 días + Bevacizumab	3	1,2
Docetaxel 100mg/m ² c/21días + Trastuzumab	10	4,1
Docetaxel 100mg/m ² c/21días	36	14,9
AC	40	16,6
FEC-90	32	13,3
Doxorubicina liposomal 50mg/m ² c/21d	10	4,1
Paclitaxel 80mg/m ² c/7días + Bevacizumab	12	5,0
Paclitaxel 80mg/m ² c/7días + Trastuzumab	8	3,3
Paclitaxel 80mg/m ² c/7días	27	11,2
Paclitaxel 80mg/m ² c/7días + Doxorubicina liposomal 50mg/m ² c/21días	4	1,7
Paclitaxel 80mg/m ² c/7días + Doxorubicina liposomal 50mg/m ² c/21días + Trastuzumab	7	2,9

TAC: Docetaxel 75 mg/m² + doxorubicina 50 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² c/21días; TC: Docetaxel 75 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² c/21 días; AC: Doxorubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² c/21días; FEC: 5-Fluorouracilo 500 mg/m² + Epirubicina 90 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² c/21días

3. SNPS ASOCIADOS CON TOXICIDAD EN PACIENTES TRATADAS CON DOCETAXEL.

Un total de 101 pacientes recibieron un esquema de quimioterapia con docetaxel (Ver **Tabla 4.3**). Las características de estas pacientes se describen en la **Tabla 4.4**. Cuarenta y nueve pacientes recibieron docetaxel en monoterapia o acompañado de monoclonal y 39 pacientes recibieron TAC y 13 pacientes recibieron TC.

Tabla 4.4. Características de las pacientes tratadas con docetaxel (n=101).

Características	
Edad (años, media IC95%)	51,0 (48,9; 53,1)
Sexo, n (%) mujeres	101 (100,0)
Caucásicas (%)	101 (100,0)
Diagnóstico, n (%)	
<i>Carcinoma ductal infiltrante</i>	91 (90,1)
<i>Carcinoma lobulillar infiltrante</i>	10 (9,9)
Otros	-
PS, n (%)	
0	99 (98,01)
1	2 (2,0)
Subtipo histológico, n (%)	
<i>Luminal A</i>	25 (24,8)
<i>Luminal B</i>	45 (44,6)
<i>Her2 enriched</i>	9 (8,9)
<i>Triple negativo</i>	21 (20,8)
Tipo tratamiento, n (%)	
<i>Adyuvante</i>	65 (64,4)
<i>Neoadyuvante</i>	30 (29,7)
<i>Metastásico</i>	6 (5,9)
Esquema, n (%)	
<i>TAC: Docetaxel 75mg/m² + doxorubicina 50mg/m² + CFM 500mg/m² (21 días)</i>	39 (38,6)
<i>TC: Docetaxel 75mg/m² + CFM 600mg/m² (21 días)</i>	13 (12,9)
<i>Docetaxel 100mg/m² + monoclonal (21 días)</i>	13 (12,9)
<i>Docetaxel 100mg/m² (21 días)</i>	36 (36,6)

Tal y como se describe en la **Tabla 4.5**, las RAM más frecuentes fueron la anemia, reacciones infusionales, diarrea, náuseas y mucositis. La neutropenia grado ≥ 2 ocurrió en cerca de un 9% de las pacientes, a pesar de que se administró profilaxis primaria con G-CSF a

todas las pacientes tratadas con docetaxel. Sólo el 4,0% de las pacientes sufrió neurotoxicidad grado = 2 y ninguna de grados superiores.

Tabla 4.5. RAM observadas en las pacientes con docetaxel.

RAM	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado ≥ 2 (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>ALT aumentada</i>	98	97,0	3	3,0	-	-	-	-	-	-	0,0
Anemia	52	51,5	20	19,8	29	28,7	-	-	-	-	28,7
<i>AST aumentada</i>	101	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Astenia</i>	50	49,5	30	29,7	18	17,8	3	3,0	-	-	20,8
Diarrea	63	62,4	26	25,7	9	8,9	3	3,0	-	-	11,9
<i>Disgeusia</i>	100	99,0	-	-	1	1	-	-	-	-	1,0
<i>Dispepsia</i>	99	98,0	2	2,0	-	-	-	-	-	-	0,0
EPP	82	81,2	11	10,9	6	5,9	2	2,0	-	-	7,9
<i>Estreñimiento</i>	96	95,0	5	5,0	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Lagrimo</i>	82	81,2	16	15,8	3	3,0	-	-	-	-	3,0
Mucositis	66	65,3	24	23,8	9	8,9	1	1,0	1	1,0	10,9
Náuseas	73	72,3	16	15,8	12	11,9	-	-	-	-	11,9
Neurotoxicidad	72	71,3	25	24,8	4	4,0	-	-	-	-	4,0
Neutropenia	92	91,1	-	-	2	2,0	2	2,0	5	5,0	8,9
Neutropenia febril	95	94,1	-	-	-	-	6	5,9	-	-	5,9
<i>Ojo seco</i>	100	99,0	1	1,0	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Onicolisis</i>	71	70,3	26	25,7	4	4	-	-	-	-	4,0
<i>Plaquetopenia</i>	101	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
Reacción infusional	83	82,2	4	4,0	14	13,9	-	-	-	-	13,9
Vómitos	84	83,2	10	9,9	6	5,9	1	1,0	-	-	6,9

En la **Tabla 4.5** se muestran en negrita aquellas reacciones adversas que fueron incluidas en el análisis. Mediante regresión logística multivariante (en la que se incluyeron, además de los SNPs correspondientes, las siguientes variables: edad, presencia de enfermedad metastásica y esquema de tratamiento), se encontraron asociaciones ($p < 0,05$) entre las toxicidades estudiadas y algunos de los polimorfismos incluidos. En todos los casos esta asociación fue independiente del esquema de QT administrado y resto de variables introducidas en el modelo.

Las mielotoxicidad es una de las principales reacciones adversas de docetaxel. En la **Tabla 4.6** se muestran los SNPs relacionados con toxicidad hematológica mediante regresión logística multivariante en pacientes tratadas con docetaxel. En concreto:

- **Anemia** grado ≥ 2 con *CYP2C8* (rs1341164). Este gen está implicado en el metabolismo de múltiples fármacos, entre ellos paclitaxel; y *ERCC2* (rs13181), gen implicado en los procesos de reparación del ADN.
- **Neutropenia** grado ≥ 2 con *ERCC2* (rs13181), gen que codifica para una proteína reparadora del ADN; *NOS3* (rs1799983, rs1800779, rs2070744), gen que codifica para la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y que está relacionado con los niveles de óxido nítrico; y *GSTM3*, gen que codifica para la glutatión – S – transferasa (GST), importante enzima implicada en los procesos de eliminación de xenobióticos.
- **Neutropenia febril** con *NOS3* (rs1799983).

Tabla 4.6. SNPs relacionados con toxicidad hematológica pacientes con docetaxel (n=101).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)	Grado 2-4 n (%)	OR (95%CI)	P
Hematológicas						
<i>Anemia</i>	<i>CYP2C8</i>	TT	45 (81,8)	10 (18,2)	1,0	0,010
	rs1341164	TC/CC	27 (58,7)	19 (41,3)	3,2 (1,3; 7,8)	
	<i>ERCC2</i>	TT	28 (60,9)	18 (39,1)	1,0	0,014
	rs13181	TG/GG	43 (79,6)	11 (20,4)	0,30 (0,12; 0,82)	
<i>Neutropenia febril</i>	<i>NOS3</i>	GG	32 (86,5)	5 (13,5)	1,0	0,009
	rs1799983	GT/TT	63 (98,4)	1 (1,6)	0,08 (0,01; 0,76)	
<i>Neutropenia</i>	<i>ERCC2</i>	TT	39 (84,8)	7 (15,2)	1,0	0,031
	rs13181	TG/GG	52 (96,3)	2 (3,7)	0,19 (0,04; 1,01)	
	<i>NOS3</i>	GG	30 (81,1)	7 (18,9)	1,0	0,005
	rs1799983	GT/TT	62 (96,9)	2 (3,1)	0,12 (0,02; 0,62)	
	<i>NOS3</i>	AA	33 (82,5)	7 (17,5)	1,0	0,011
	rs1800779	GA/GG	59 (96,7)	2 (3,3)	0,14 (0,03; 0,75)	
	<i>NOS3</i>	TT	31 (83,8)	6 (16,2)	1,0	0,038
rs2070744	CT/CC	61 (96,8)	2 (3,2)	0,20 (0,04; 1,03)		
	<i>GSTM3</i>	AGG.AGG/ AGG.DEL	91 (92,9)	7 (7,1)	1,0	0,019
	rs1799735	DEL.DEL	1 (33,3)	2 (66,7)	20,1 (1,6; 257,9)	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.

Las reacciones adversas gastrointestinales también son muy frecuentes durante el tratamiento con docetaxel. Mediante regresión logística multivariante encontramos (ver **Tabla 4.7**):

- **Diarrea** grado ≥ 2 con *ABCB1* (rs1045642), codificante para la P-gp, bomba extrusora de múltiples fármacos; y *ERCC2* (rs1799793), reparador del ADN, como se ha comentado, y *GSTM3*, que codifica para la GST.
- **Mucositis** grado ≥ 2 con *UGT* (rs4124874), gen que codifica para el enzima UGT implicada en procesos de metabolismo de Fase II y respuesta antioxidante.
- **Náuseas** grado ≥ 2 con *RRM1* (rs9937) y vómitos grado ≥ 2 con *RRM1* (rs1042858), también implicado en procesos de reparación del ADN.

Tabla 4.7. SNPs relacionados con toxicidad gastrointestinal en pacientes con docetaxel (n=101).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)	Grado 2-4 n (%)	OR (95%CI)	P
Gastrointestinales						
<i>Diarrea</i>	<i>ABCB1</i> rs1045642	CC	21 (75,0)	7 (25,0)	1,0	0,007
		CT/TT	68 (93,2)	5 (6,8)	0,17 (0,04; 0,64)	
	<i>ERCC2</i> rs1799793	GG/GA	85 (90,4)	9 (9,6)	1,0	0,029
		AA	4 (57,1)	3 (42,9)	7,1 (1,4; 36,8)	
	<i>GSTM3</i> rs1799735	AGG.AGG/ AGG.DEL	88 (89,8)	10 (10,2)	1,0	0,022
		DEL.DEL	1 (33,3)	2 (66,7)	17,1 (1,5; 211,8)	
<i>Mucositis</i>	<i>UGT1A1</i> rs4124874	AA/CA	72 (93,5)	5 (6,5)	1,0	0,015
		CC	17 (73,9)	6 (26,1)	5,1 (1,4; 18,6)	
<i>Nausea</i>	<i>RRM1</i> rs9937	GG/GA	71 (93,4)	5 (6,6)	1,0	0,006
		AA	18 (72,0)	7 (28,0)	6,3 (1,7; 23,8)	
<i>Vómitos</i>	<i>RRM1</i> rs1042858	AA	79 (96,3)	3 (3,7)	1,0	0,006
		GA/AA	15 (78,9)	4 (21,1)	11,5 (1,6; 67,2)	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.

Además, también se encontraron asociaciones con otras importantes toxicidades de docetaxel:

- **Neurotoxicidad** grado ≥ 2 con *ERCC2* (rs13181), mismo polimorfismo y gen codificante para un enzima reparador del ADN que se obtenía en el caso de la anemia.
- **Reacciones infusionales** grado ≥ 2 con *ABCC2* (rs17222723, rs8187710), que codifica para una proteína transportadora de fármacos y *CYP3A4* (rs2740574), enzima responsable de la biotransformación hepática de docetaxel.

Estos resultados se muestran en la **Tabla 4.8**.

Tabla 4.8. SNPs relacionados con otras toxicidades en pacientes con docetaxel (n=101).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)	Grado 2-4 n (%)	OR (95%CI)	P
Otras						
Neurotoxicidad	<i>ERCC2</i> rs13181	TT/GT	89 (97,8)	2 (2,2)	1,0	0,028
		GG	7 (77,8)	2 (22,2)	12,7 (1,6; 104,4)	
IRR	<i>ABCC2</i> rs17222723	TT	76 (90,6)	8 (9,5)	1,0	0,002
		TA/AA	11 (64,7)	6 (35,3)	6,5 (1,8; 24,0)	
	<i>ABCC2</i> rs8187710	GG	76 (90,6)	8 (9,5)	1,0	0,002
		GA/AA	11 (64,7)	6 (35,3)	6,5 (1,8; 24,0)	
	<i>CYP3A4</i> rs2740574	AA	86 (87,8)	12 (12,2)	1,0	0,032
		AG	1 (33,3)	2 (66,7)	14,3 (1,2; 170,4)	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.

Según estos resultados, polimorfismos en genes que codifican para transportadores, isoenzimas del citocromo P450 y proteínas implicadas en la generación de EROs y la reparación del ADN estarían implicados en la toxicidad de docetaxel.

Además, se realizó un modelo de regresión logística *Elastic Net* para cada una de las toxicidades estudiadas. Se presentan únicamente los SNPs para los que se ha encontrado una asociación con cada una de las variables respuesta (toxicidades), así como la estimación del efecto encontrado. Estas estimaciones de los efectos se interpretan de una forma similar a los log (odds), por lo que valores negativos suponen un efecto de disminución del riesgo y valores positivos un efecto de aumento del riesgo. Los resultados se muestran en la **Tabla 4.9**.

Tabla 4.9. Resultado de los modelos de regresión logística *Elastic Net* para las toxicidades estudiadas en el grupo tratado con docetaxel (n=101).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP / Genotipo			Coefficiente
Neutropenia	<i>GSTM3</i>	rs1799735	DEL	1,5563352
	<i>NOS3</i>	rs2070744	TT	0,4456356
Neutropenia febril	<i>NOS3</i>	rs2070744	TT	0,53205644
Diarrea	<i>ABCB1</i>	rs1045642	CT	-0,5403005
	<i>GSTM3</i>	rs1799735	DEL	1,3186915
Reacciones infusionales	<i>ABCC2</i>	rs17222723	TA	0,3403526
	<i>ABCC2</i>	rs8187710	GA	0,3374981

Tal y como se puede comprobar, el análisis por ambos métodos estadísticos proporciona resultados muy similares, lo que da consistencia a los resultados.

Por último, estudiamos la asociación entre aquellos SNPs seleccionados por *Elastic Net* y la dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de toxicidades grado ≥ 2 mediante regresión de Cox multivariable y las correspondientes curvas de Kaplan-Meier.

Las curvas de Kaplan-Meier se muestran en la **Figura 4.1** (neutropenia), **Figura 4.2** (neutropenia febril), **Figura 4.3** (diarrea) y **Figura 4.4** (reacciones infusionales). Además, también se representó para reacciones adversas frecuentes como mucositis (**Figura 4.5**) y náuseas (**Figura 4.6**), o consideradas graves como la neurotoxicidad (**Figura 4.7**).

La asociación entre la **dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de neutropenia grado ≥ 2** y las variantes genéticas seleccionadas por el *Elastic Net* se muestra en la **Figura 4.1**. En esta figura observamos que el riesgo de neutropenia fue menor para aquellas pacientes portadoras de alelo variante C en *NOS3* rs2070744 (alelo relacionado con menor producción de NO) (Fig. 4.1 a) con un HR de 0,21 (IC95% = 0,04 – 1,05; p=0,039). Además, en el caso de *NOS3* rs1799983, el alelo de menor riesgo fue el alelo variante T, relacionado con una menor actividad de la eNOS [HR = 0,13 (IC95% = 0,03 – 0,61; p=0,004)] (Fig. 4.1 b).

Por otro lado, el riesgo de neutropenia fue mayor para las pacientes homocigotas para la delección en *GSTM3* rs1799735, que codifica para la GST [HR = 6,7 (IC95% = 1,4 – 32,5;

p=0,018)] (Fig. 4.1 c), aunque en este caso el bajo número de pacientes con este genotipo (Ver **Tabla 4.6**) hace que este resultado se deba tomar con cautela.

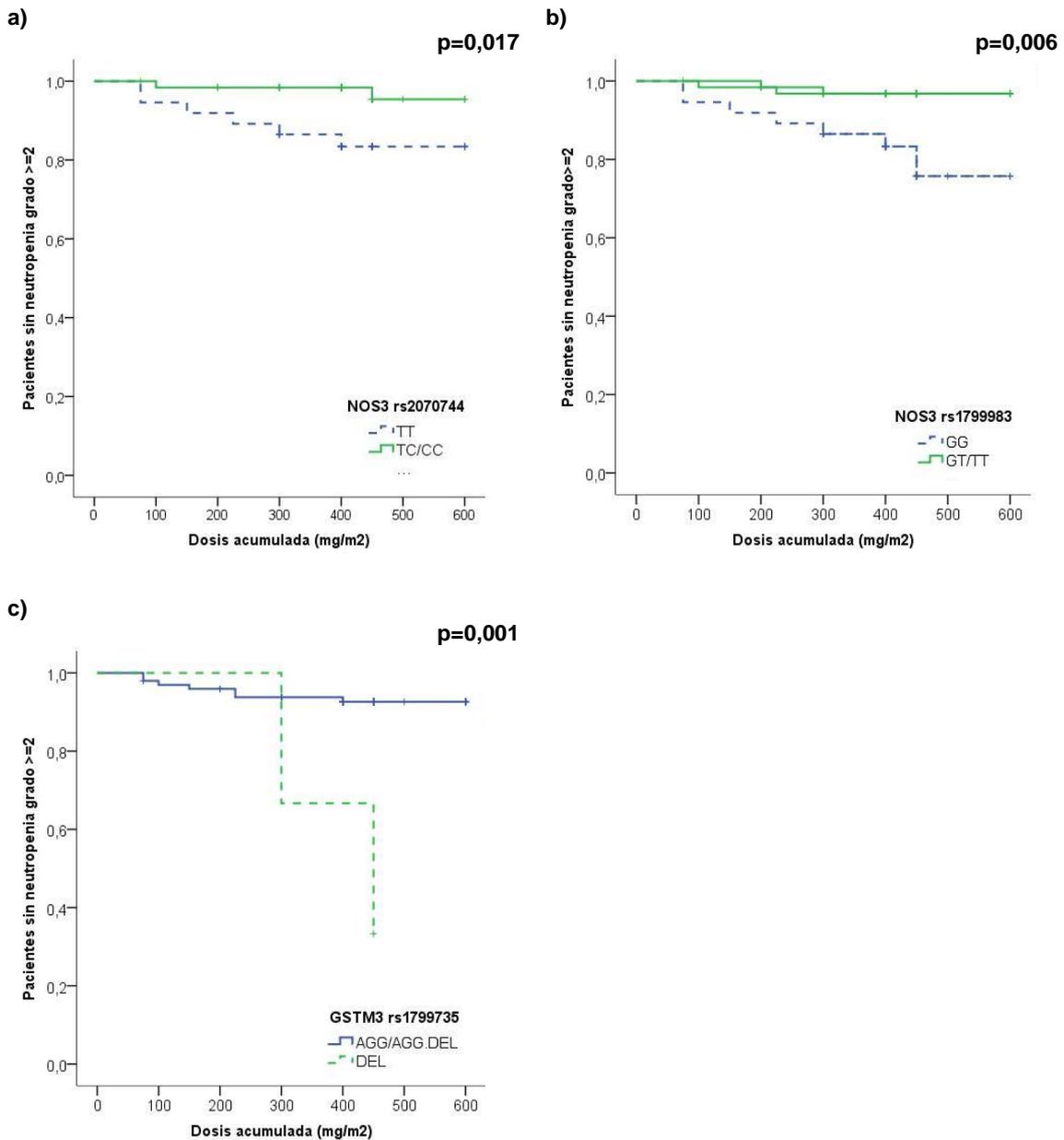


Figura 4.1. Neutropenia grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel: Dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de neutropenia grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: a) *NOS3* rs2070744; b) *NOS3* rs1799983; c) *GSTM3* rs1799735. Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).

La asociación entre la **dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de neutropenia febril** y la variante genética seleccionada por *Elastic Net*, *NOS3* rs2070744 se muestra en la **Figura 4.2** (Fig. 4.2 a), además de otro SNP relevante ocurrido en este gen, rs1799983 (Fig. 4.2 b). Del mismo modo a lo ocurrido en el caso de la neutropenia grado ≥ 2 , el riesgo de neutropenia febril fue menor en las pacientes con alelo variante relacionado con menor actividad de la eNOS, tanto en el caso de rs2070744 (no se pudo calcular el HR ya que ninguna paciente con alelo variante C sufrió la RAM), como en el caso de rs1799983 [HR = 0,09 (IC95% = 0,01 – 0,79; p=0,009)].

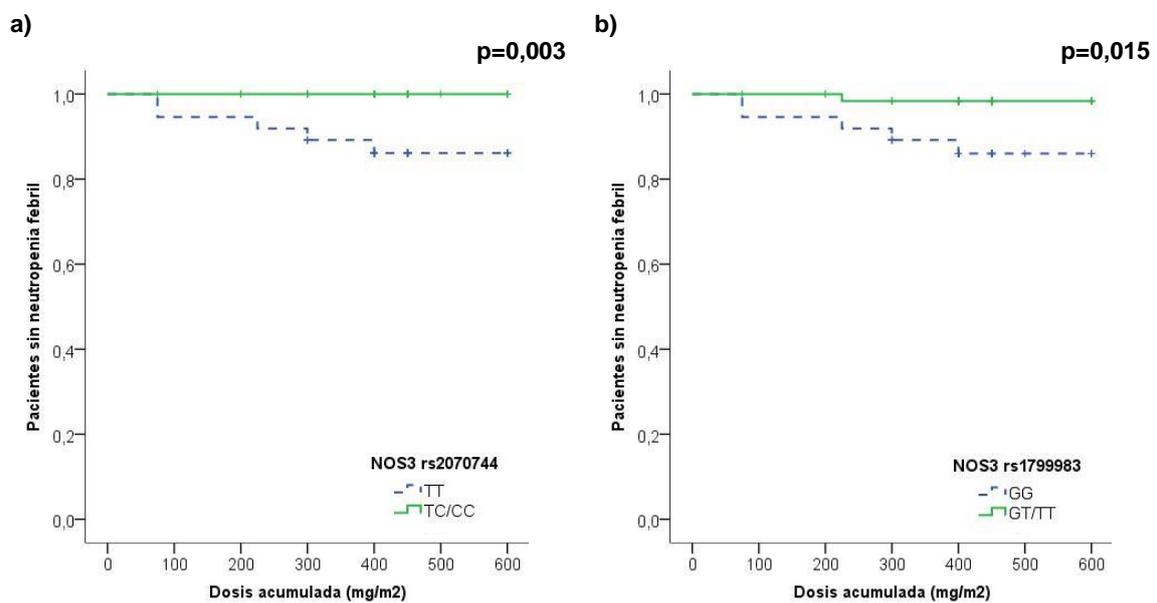


Figura 4.2. Neutropenia febril en pacientes tratadas con docetaxel: Dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de neutropenia febril en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: a) *NOS3* rs2070744; b) *NOS3* rs1799983. Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).

La asociación entre la **dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de diarrea grado ≥ 2** y las variantes genéticas seleccionadas por *Elastic Net* se muestra en la **Figura 4.3**. La presencia de diarrea grado ≥ 2 fue menor entre las pacientes portadoras del alelo variante T en *ABCB1* rs1045642 (Fig. 4.3 a), que está relacionado con una menor actividad de la P-gp. El HR fue de 0,22 (IC95% = 0,07 – 0,2; p=0,012).

Por el contrario, las pacientes homocigotas variantes para *GSTM3* rs1799735 (Fig. 4.3 b) presentaron mayor riesgo de diarrea [HR = 8,4 (IC95% = 1,8 – 39,2; p=0,031)].

Además, se representa *ERCC2* rs1799793 (Fig. 4.3 c), en el que los pacientes homocigotos variantes, con menor capacidad de reparación del ADN, presentan diarrea grado ≥ 2 en una mayor proporción que los pacientes portadores de alelo normal, con un HR = 6,4 (IC95% = 1,7 – 23,9; p=0,021).

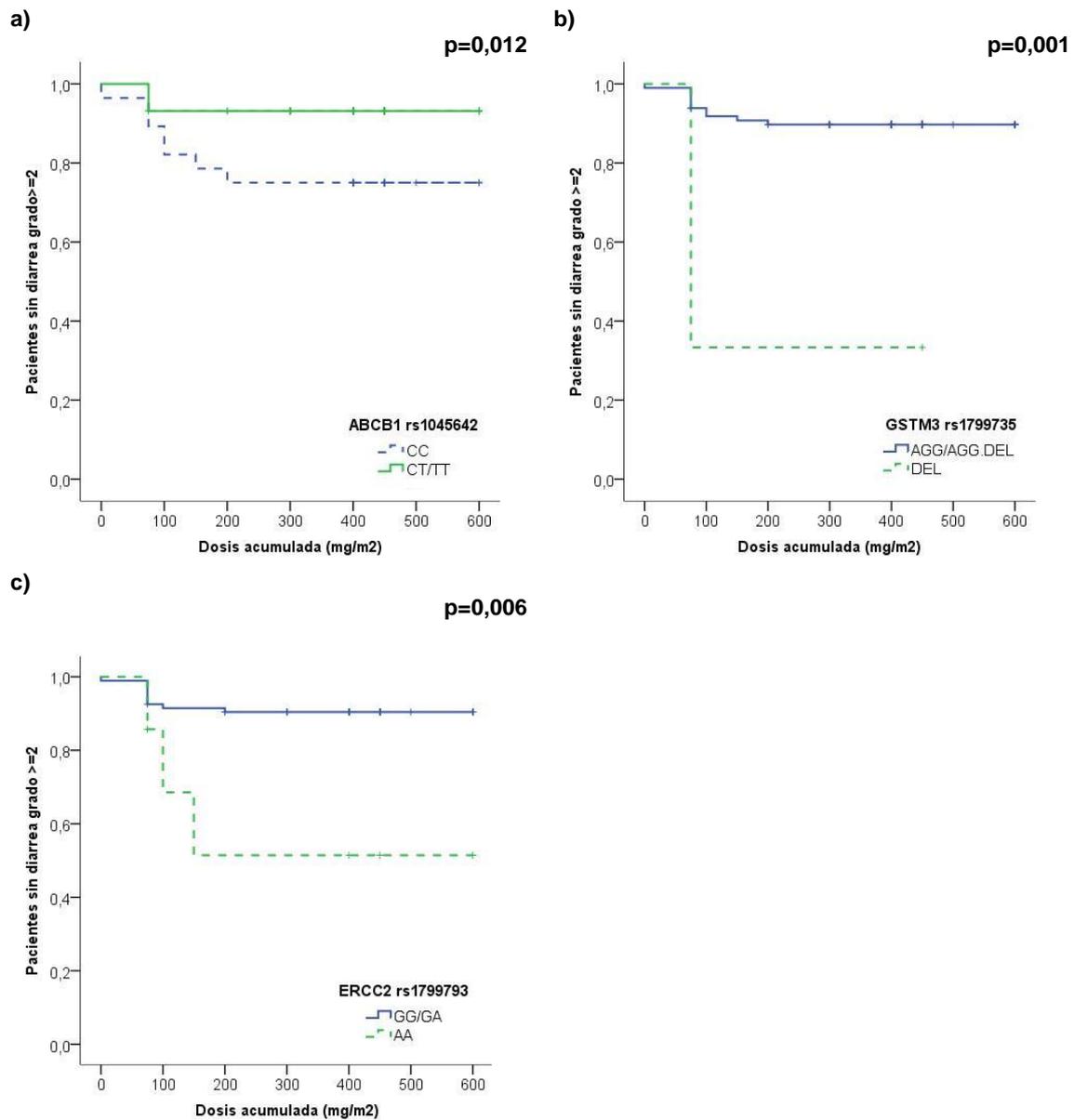


Figura 4.3. Diarrea grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel: Dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de diarrea grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: a) *ABCB1* rs1045642; b) *GSTM3* rs1799735; c) *ERCC2* rs1799793. Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).

La **dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de reacciones infusionales grado ≥ 2** y su asociación con las variantes genéticas seleccionadas por el *Elastic Net* se muestra en la **Figura 4.4**. Se observaron diferencias en función del genotipo de *ABCC2* rs17222723 y rs8187710, siendo mayor el riesgo para las pacientes con alelo variante [HR = 6,9 (IC95% = 2,1 – 22,3; p=0,002 en ambos casos)], con menor actividad transportadora.

Además, las reacciones infusionales también fueron más frecuentes en las pacientes con genotipo AG para *CYP3A4* rs2740574, genotipo asociado con un mayor aclaramiento de docetaxel, ocurriendo esta RAM con una dosis acumulada mucho menor en estas pacientes [HR = 6,7 (IC95% = 1,5 – 30,4; p=0,046)].

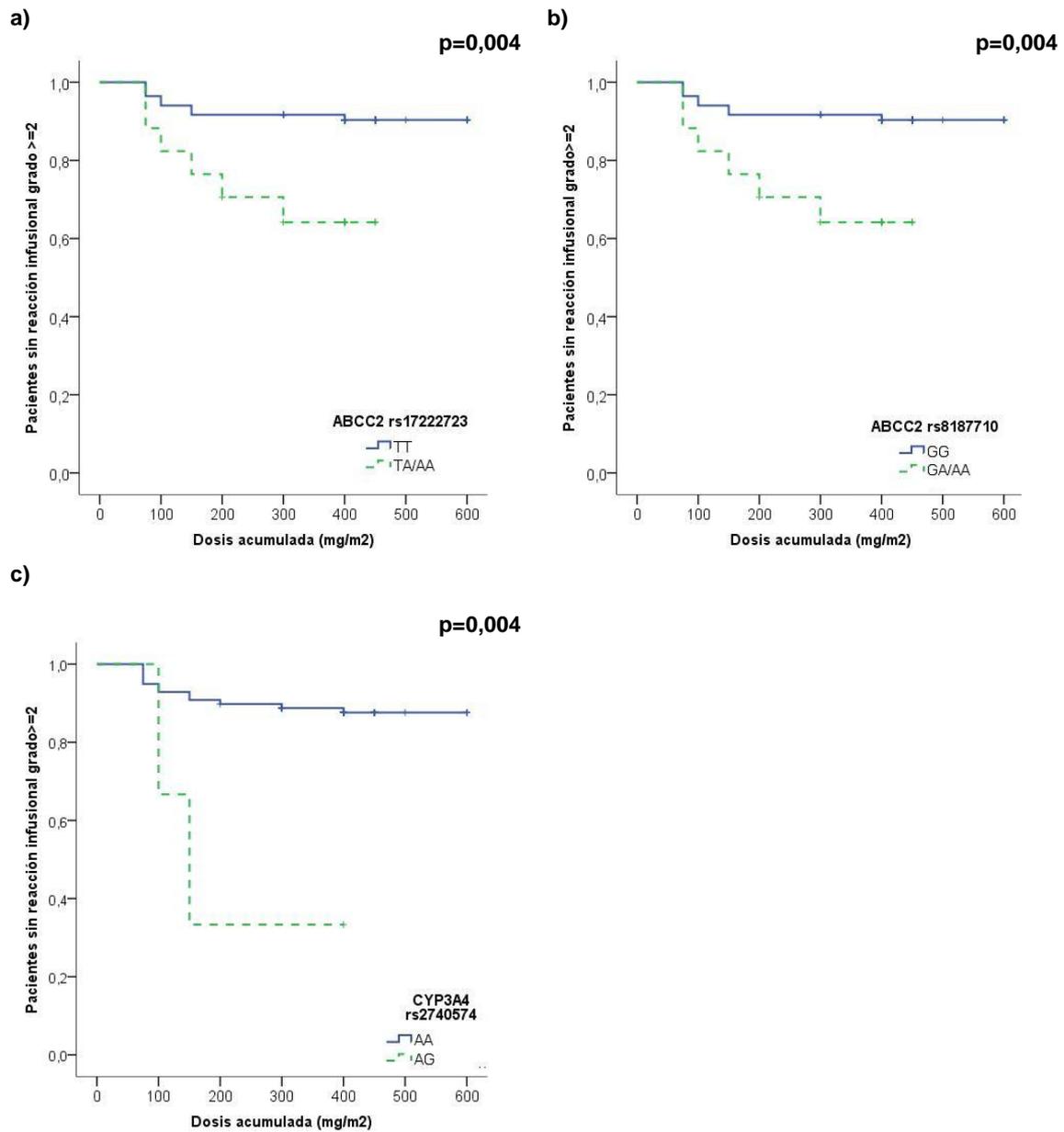


Figura 4.4. Reacciones infusionales grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel: Dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de reacciones infusionales grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: a) *ABCC2* rs17222723; b) *ABCC2* rs8187710; c) *CYP3A4* rs2740574. Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).

La dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de mucositis grado ≥ 2 y su asociación con *UGT* rs4124874 se muestra en la **Figura 4.5**. Las pacientes homocigotas variantes en *UGT* rs4124874 (menor transcripción del gen) presentaron mucositis grado ≥ 2 en una mayor proporción que las pacientes portadoras de alelo normal [HR = 4,2 (IC95% = 1,3 – 13,9; p=0,019)].

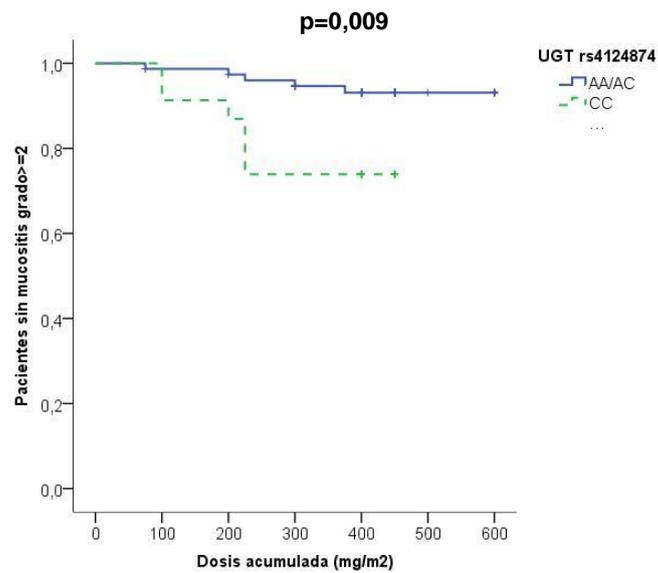


Figura 4.5. Mucositis grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel: Dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de mucositis grado ≥ 2 en función de *UGT* rs4124874. *Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).*

La dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de náuseas grado ≥ 2 según el genotipo de *RRM1* rs9937 se muestra en la **Figura 4.6**. Las pacientes homocigotas variantes en *RRM1* rs9937 presentan náuseas grado ≥ 2 en una mayor proporción que los pacientes portadores de alelo normal, con un HR de 4,5 (IC95% = 1,4 – 14,3; $p=0,010$).

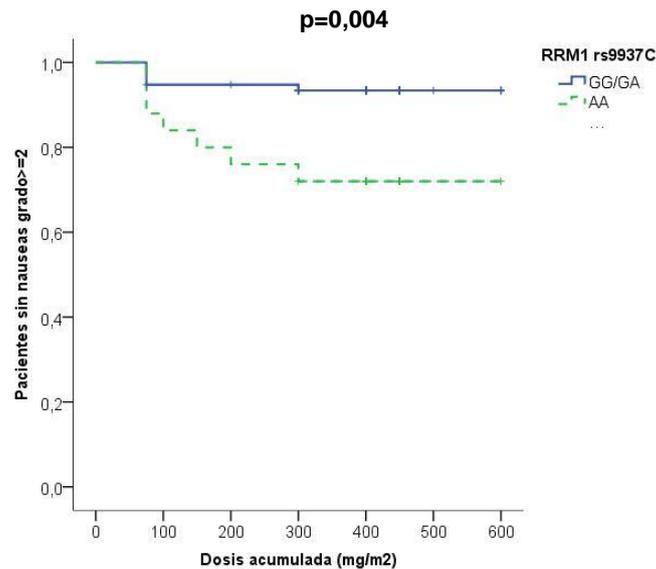


Figura 4.6. Náuseas grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel: Dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de náuseas grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: *RRM1* rs9937. Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).

Por último, la **asociación entre la dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de neurotoxicidad grado ≥ 2** y el genotipo de *ERCC2* rs13181 se muestra en la **Figura 4.7**. Se observaron diferencias en función del genotipo de este gen, con un mayor riesgo para las pacientes homocigotas variantes, genotipo relacionado con menor capacidad de reparación del ADN [HR = 11,3 (IC95% = 1,6 – 80,7; p=0,028)]. Aunque el modelo de *Elastic Net* no seleccionó ningún SNP relacionado con la neurotoxicidad por docetaxel, a lo que se suma la baja proporción de pacientes con neurotoxicidad que hubo en este grupo, con lo que debemos tomar este dato con cautela.

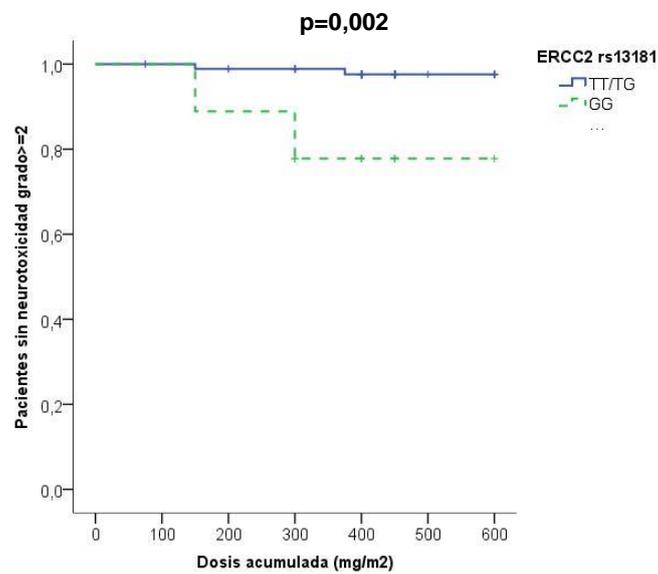


Figura 4.7. Neurotoxicidad grado ≥ 2 en pacientes tratadas con docetaxel: Dosis acumulada de docetaxel hasta el desarrollo de neurotoxicidad grado ≥ 2 en función del genotipo de *ERCC2* rs13181. *Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).*

3.1. Análisis por esquema de tratamiento con docetaxel

3.1.1. Toxicidad en pacientes tratadas con TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida).

Treinta y nueve pacientes recibieron TAC (docetaxel 75mg/m² + doxorubicina 50mg/m² + CFM 500mg/m² (21 días)) como QT adyuvante para el tratamiento del CM. Sus características se muestran en la **Tabla 4.10**.

Tabla 4.10. Características de las pacientes tratadas con TAC (n=39).

Característica	
Edad (años, media IC95%)	49,1 (46,2; 51,9)
Sexo, n (%) mujeres	39 (100,0)
Caucásicas (%)	39 (100,0)
Diagnóstico, n (%)	
<i>Carcinoma ductal infiltrante</i>	36 (92,3)
<i>Carcinoma lobulillar infiltrante</i>	3 (7,7)
Otros	-
PS, n (%)	
0	38 (97,4)
1	1 (2,6)
Subtipo histológico, n (%)	
<i>Luminal A</i>	7 (17,9)
<i>Luminal B</i>	26 (66,7)
<i>Her2 enriched</i>	-
<i>Triple negativo</i>	6 (15,4)
Tipo de tratamiento, n (%)	
<i>Adyuvante</i>	39 (100,0)

Las RAM observadas en este grupo de pacientes se describen en la **Tabla 4.11**. Las toxicidades más frecuentes fueron las hematológicas (anemia y neutropenia), las gastrointestinales (diarrea, mucositis y náuseas) y las infusionales (destacadas en negrita en la **Tabla 4.11**). El resto de las RAM no alcanzaron n suficiente como ser incluidas en el análisis. Todas las pacientes recibieron profilaxis primaria con filgrastim.

Tabla 4.11. RAMs observadas en las pacientes con TAC.

RAM	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado ≥2 (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>ALT aumentada</i>	37	94,9	2	5,1	-	-	-	-	-	-	0,0
Anemia	18	46,2	13	33,3	8	20,5	-	-	-	-	20,5
<i>AST aumentada</i>	39	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Astenia</i>	17	43,6	13	33,3	8	20,5	1	2,6	-	-	23,0
Diarrea	18	46,2	16	41,0	4	10,3	1	2,6	-	-	12,0
<i>Disgeusia</i>	39	100	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Dispepsia</i>	37	94,9	2	5,1	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>EPP</i>	37	94,9	1	2,6	1	2,6	-	-	-	-	2,0
<i>Estreñimiento</i>	37	94,9	2	5,1	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Lagrimeo</i>	32	82,1	7	17,9	-	-	-	-	-	-	0,0
Mucositis	22	56,4	11	28,2	5	12,8	-	-	1	2,6	15,0
Náuseas	19	48,7	10	25,6	10	25,6	-	-	-	-	25,0
<i>Neurotoxicidad</i>	25	64,1	12	30,8	2	5,1	-	-	-	-	5,0
Neutropenia	34	87,2	-	-	1	2,6	1	2,6	3	7,7	12,0
<i>Neutropenia febril</i>	36	92,3	-	-	-	-	3	7,7	-	-	7,0
<i>Ojo seco</i>	39	100	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Onicolisis</i>	28	71,8	8	20,5	3	7,7	-	-	-	-	7,0
<i>Plaquetopenia</i>	39	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
Reacción infusional	33	84,6	1	2,6	5	12,8	-	-	-	-	12,0
<i>Vómitos</i>	30	76,9	5	12,8	3	7,7	1	2,6	-	-	10,0

Tras regresión logística, se encontraron asociaciones ($p < 0,05$) con los siguientes genes y polimorfismos:

- **Anemia** grado ≥ 2 con *ERCC2* (rs13181), implicado en procesos de reparación del ADN.
- **Neutropenia** grado ≥ 2 con *NOS3* (rs1799983), que codifica para la eNOS y *ABCB1*, que codifica para la P-gp.

En todos los casos esta asociación fue independiente de la edad. Estos resultados se muestran en la **Tabla 4.12**. Cabe destacar que, aunque no se ha reproducido los mismos resultados que en el análisis global de las pacientes con docetaxel, se repite la asociación entre *NOS3* y la neutropenia, además de mostrarse nuevas asociaciones con distintos SNPs en *ABCB1*.

Tabla 4.12. SNPs relacionados con toxicidad en pacientes con TAC.

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)		Grado 2-4 n (%)		OR (95%CI)	P
<i>Anemia</i>	ERCC2	TT	8	(42,1)	11	(57,9)	1,0	0,006
	rs13181	TG/GG	16	(84,2)	3	(15,8)	0,14 (0,03; 0,63)	
<i>Neutropenia</i>	ABCB1	CC/CT	27	(96,4)	1	(3,6)	1,0	0,015
	rs1045642	TT	7	(63,6)	4	(6,4)	14,6 (1,2; 172,0)	
	ABCB1	CC/CT	26	(96,3)	1	(3,7)	1,0	0,014
	rs1128503	TT	8	(66,7)	4	(33,3)	16,4 (1,2; 221,8)	
	ABCB1	GG/GT/GA	27	(96,4)	1	(3,6)	1,0	0,013
	rs2032582	TT/otros	7	(63,6)	4	(36,4)	16,3 (1,2; 214,7)	
NOS3	GG	6	(60,0)	4	(40,0)	1,0	0,004	
rs1799983	GT/TT	28	(96,6)	1	(3,4)	0,04 (0,01; 0,53)		

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.

3.1.2. Toxicidad en pacientes tratadas con TC (docetaxel, ciclofosfamida).

Tan solo trece pacientes recibieron el esquema TC (Docetaxel 75 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² c/21 días). En las **Tablas 4.13 y 4.14** se muestran, respectivamente, las características de las pacientes y las RAMs observadas en este grupo de pacientes.

Tabla 4.13. Características de las pacientes tratadas con TC (n=13).

Características	
Edad (años, media IC95%)	62,1 (54,9; 69,3)
Sexo, n (%) mujeres	13 (100,0)
Caucásicas (%)	13 (100,0)
Diagnóstico, n (%)	
<i>Carcinoma ductal infiltrante</i>	12 (92,3)
<i>Carcinoma lobulillar infiltrante</i>	1 (7,7)
Otros	-
PS, n (%)	
0	12 (92,3)
1	1 (7,7)
Subtipo histológico, n (%)	
<i>Luminal A</i>	4 (30,8)
<i>Luminal B</i>	5 (38,5)
<i>Her2 enriched</i>	1 (7,7)
<i>Triple negativo</i>	3 (23,1)
Tipo de tratamiento, n (%)	
<i>Adyuvante</i>	13 (100,0)

Tabla 4.14. RAMs observadas en las pacientes con TC.

RAM	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado ≥2 (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>ALT aumentada</i>	12	92,3	1	7,7	-	-	-	-	-	-	0,0
Anemia	10	76,9	1	7,7	2	15,4	-	-	-	-	15,4
<i>AST aumentada</i>	13	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Astenia</i>	7	53,8	3	23,1	3	23,1	-	-	-	-	23,1
Diarrea	6	46,2	4	30,8	3	23,1	-	-	-	-	23,1
<i>Disgeusia</i>	13	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Dispepsia</i>	13	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
EPP	9	69,2	2	15,4	2	15,4	-	-	-	-	15,4
<i>Estreñimiento</i>	12	92,3	1	7,7	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Lagrimeo</i>	11	84,6	2	15,4	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Mucositis</i>	9	69,2	3	23,1	1	7,7	-	-	-	-	7,7
<i>Náuseas</i>	9	69,2	4	30,8	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Neurotoxicidad</i>	10	76,9	2	15,4	1	7,7	-	-	-	-	7,7
Neutropenia	11	84,6	-	-	-	-	1	7,7	1	7,7	15,4
Neutropenia febril	11	84,6	-	-	-	-	2	15,4	-	-	15,4
<i>Ojo seco</i>	13	100	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Onicosis</i>	11	84,6	2	15,4	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Plaquetopenia</i>	13	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
Reacción infusional	9	69,2	1	7,7	3	23,1	-	-	-	-	23,1
<i>Vómitos</i>	9	69,2	3	23,1	1	7,7	-	-	-	-	7,7

Las toxicidades más frecuentes fueron las hematológicas (anemia y neutropenia), diarrea, EPP y las reacciones infusionales.

Debido al bajo número de pacientes (n=13) no se pudieron realizar análisis estadísticos en este subgrupo.

3.1.3. Toxicidad en pacientes tratadas con docetaxel en monoterapia o con monoclonal.

Cuarenta y nueve pacientes recibieron docetaxel 100 mg/m² cada tres semanas. De estas, 10 los recibieron junto con trastuzumab y 3 junto con bevacizumab. Sus características se muestran en la **Tabla 4.15**.

Tabla 4.15. Características de las pacientes tratadas con docetaxel ± monoclonal (n=49).

Características basales	
Edad (años, media IC95%)	49,6 (46,6; 52,6)
Sexo, n (%) mujeres	49 (100,0)
Caucásicas (%)	49 (100,0)
Diagnóstico, n (%)	
<i>Carcinoma ductal infiltrante</i>	43 (87,8)
<i>Carcinoma lobulillar infiltrante</i>	6 (12,2)
<i>Otros</i>	-
PS, n (%)	
0	49 (100,0)
Subtipo histológico, n (%)	
<i>Luminal A</i>	12 (24,4)
<i>Luminal B</i>	18 (36,7)
<i>Her2 enriched</i>	8 (16,3)
<i>Triple negativo</i>	11 (22,4)
Tipo de tratamiento, n (%)	
<i>Adyuvante</i>	13 (26,5)
<i>Neoadyuvante</i>	30 (61,2)
<i>Metastásico</i>	6 (12,2)
Esquema	
<i>Docetaxel 100mg/m2 c/21 días + Bevacizumab</i>	3 (10,1)
<i>Docetaxel 100mg/m2 c/21días + Trastuzumab</i>	10 (20,4)
<i>Docetaxel 100mg/m2 c/21días</i>	36 (73,5)

Las RAM observadas en este grupo de pacientes se describen en la **Tabla 4.16** Las toxicidades más frecuentes fueron la anemia, las gastrointestinales (diarrea y mucositis), la EPP y las infusionales. El resto de las RAM no alcanzaron n suficiente como ser incluidas en el análisis. Todas las pacientes recibieron profilaxis primaria con filgrastim.

Tabla 4.16. RAMs observadas en las pacientes con Docetaxel con/sin monoclonal.

RAM	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado ≥ 2 (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>ALT aumentada</i>	49	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
Anemia	26	53,1	10	20,4	13	26,5	-	-	-	-	26,5
<i>AST aumentada</i>	49	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Astenia</i>	26	53,1	14	28,6	7	14,3	2	4,1	-	-	18,4
Diarrea	39	79,6	6	12,2	2	4,1	2	4,1	-	-	8,2
<i>Disgeusia</i>	48	98,0	1	2,0	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Dispepsia</i>	49	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
EPP	36	73,5	8	16,3	3	6,1	2	4,1	-	-	10,2
<i>Estreñimiento</i>	47	95,9	2	4,1	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Lagrimo</i>	39	79,6	7	14,3	3	6,1	-	-	-	-	6,1
Mucositis	35	71,4	10	20,4	3	6,1	1	2,0	-	-	8,2
<i>Náuseas</i>	45	91,8	2	4,1	2	4,1	-	-	-	-	4,1
<i>Neurotoxicidad</i>	37	75,5	11	22,4	1	2,0	-	-	-	-	2,0
<i>Neutropenia</i>	47	95,9	1	2,0	1	2,0	-	-	-	-	2,0
<i>Neutropenia febril</i>	48	98,0	-	-	-	-	1	2,0	-	-	2,0
<i>Ojo seco</i>	48	98,0	1	2,0	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Onicosis</i>	32	65,3	16	32,7	1	2,0	-	-	-	-	2,0
<i>Plaquetopenia</i>	49	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
Reacción infusional	41	83,7	2	4,1	6	12,2	-	-	-	-	12,2
<i>Vómitos</i>	45	91,8	2	4,1	2	4,1	-	-	-	-	4,1

En la **Tabla 4.17** se muestran los resultados con $p < 0,05$ de la regresión logística (método exclusión por pasos) incluyendo, además, las variables edad, presencia de enfermedad metastásica y esquema de tratamiento. Se encontraron asociaciones ($p < 0,05$) con los siguientes genes y polimorfismos:

- **Anemia** grado ≥ 2 con *CYP2C8* (rs1058930 y rs1934951), implicado en el metabolismo de diferentes fármacos, entre ellos paclitaxel.
- **Diarrea** grado ≥ 2 con *ABCB1* (rs1045642), que codifica para la P-gp.
- **Mucositis** grado ≥ 2 con *UGT* (rs4124874), uno de los principales enzimas responsables del metabolismo de Fase II y respuesta antioxidante.

En todos los casos esta asociación fue independiente del resto de variables introducidas en el modelo.

Al igual que en el análisis global de las pacientes con docetaxel, en este subgrupo de pacientes se observó la asociación diarrea grado ≥ 2 y *ABCB1* rs1045642 mediante *Elastic Net* y regresión logística multivariante y, además, ente mucositis y *UGT* rs4124874, mediante regresión logística.

Tabla 4.17. SNPs relacionados con toxicidad en pacientes con docetaxel con/sin monoclonal.

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)		Grado 2-4 n (%)		OR (95%CI)	P
Anemia	CYP2C8	CC	34	(77,3)	10	(22,7)	1,0	0,029
	rs1058930	CG	2	(40,0)	3	(60,0)	10,7 (1,2; 96,0)	
	CYP2C8	GG	28	(77,8)	8	(22,2)	1,0	
	rs1934951	GA/AA	8	(61,5)	5	(38,5)	6,7 (1,1; 43,8)	0,033
Diarrea	ABCB1	CC	12	(75,0)	4	(25,0)	1,0	0,002
	rs1045642	CT/TT	33	(100,0)	0	(0,0)	*	
Mucositis	UGT	AA	36	(97,3)	1	(2,7)	1,0	0,025
	rs4124874	AC/CC	9	(75,0)	3	(25,0)	12,0 (1,1; 129,4)	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante. *No se puede calcular el OR por casilla vacía.

4. SNPS ASOCIADOS CON TOXICIDAD EN PACIENTES CON PACLITAXEL

Un total de 58 pacientes recibieron un esquema de QT con paclitaxel. Cuarenta y siete pacientes recibieron paclitaxel 80mg/m² semanal con/sin monoclonal cada 21 días y tan solo 11 pacientes recibieron paclitaxel junto con doxorubicina liposomal. Por el bajo número de pacientes en cada subgrupo de tratamiento con paclitaxel, en este caso no se realizó el análisis de subgrupos.

Las características de estas pacientes se muestran en la **Tabla 4.18**.

Tabla 4.18. Características de las pacientes tratadas con paclitaxel (n=58).

Características	
Edad (años, media IC95%)	58,3 (54,8; 61,1)
Sexo, n (%) mujeres	58 (100,0)
Caucásicas (%)	58 (100,0)
Diagnóstico, n (%)	
<i>Carcinoma ductal infiltrante</i>	48 (82,8)
<i>Carcinoma lobulillar infiltrante</i>	6 (10,3)
Otros	4 (6,9)
PS, n (%)	
0	52 (89,7)
1	5 (8,6)
2	1 (1,7)
Subtipo histológico, n (%)	
<i>Luminal A</i>	18 (31,0)
<i>Luminal B</i>	9 (15,5)
<i>Her2 enriched</i>	17 (29,3)
<i>Triple negativo</i>	11 (19,0)
<i>Sin Definir</i>	3 (5,2)
Tipo de tratamiento, n (%)	
<i>Adyuvante</i>	29 (50,0)
<i>Neoadyuvante</i>	12 (20,7)
<i>Metastásico</i>	16 (27,6)
Esquema, n (%)	
<i>Paclitaxel 80mg/m² (7 días) + bevacizumab (21 días)</i>	20 (34,5)
<i>Paclitaxel 80mg/m² (7 días)</i>	27(46,6)
<i>Paclitaxel 80mg/m² (7 días) + doxorubicina liposomal 50mg/m (21 días)</i>	4 (6,9)
<i>Paclitaxel 80mg/m² (7 días) + doxorubicina liposomal 50mg/m²+ trastuzumab (21 días)</i>	7 (12,1)

Las RAM observadas se describen en la **Tabla 4.19**. Las toxicidades más frecuentes fueron las hematológicas (anemia y neutropenia), las gastrointestinales (diarrea y mucositis), y la neurotoxicidad grado ≥ 2 , que se produjo en el 25,9% de las pacientes. El resto de las RAM no alcanzaron n suficiente como ser incluidas en el análisis.

Tabla 4.19. RAM observadas en las pacientes con paclitaxel.

RAM	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado ≥ 2 (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
ALT aumentada	54	93,1	3	5,2	1	1,7	-	-	-	-	1,7
Anemia	24	41,4	11	19	22	37,9	1	1,7	-	-	39,7
AST aumentada	58	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
Astenia	39	67,2	11	19,0	6	10,3	2	3,4	-	-	13,8
Diarrea	46	79,3	6	10,3	4	6,9	2	3,4	-	-	10,3
Disgeusia	55	94,8	3	5,2	-	-	-	-	-	-	0,0
Dispepsia	57	98,3	1	1,7	-	-	-	-	-	-	0,0
EPP	51	87,9	6	10,3	1	1,7	-	-	-	-	1,7
Estreñimiento	53	91,4	5	8,6	-	-	-	-	-	-	0,0
Lagrimeo	56	96,6	2	3,4	-	-	-	-	-	-	0,0
Mucositis	41	70,7	12	20,7	3	5,2	2	3,4	-	-	8,6
Náuseas	51	87,9	6	10,3	-	-	1	1,7	-	-	1,7
Neurotoxicidad	22	37,9	21	36,2	14	24,1	1	1,7	-	-	25,9
Neutropenia	42	72,4	3	5,2	6	10,3	4	6,9	3	5,2	22,4
Neutropenia febril	57	98,3	-	-	-	-	1	1,7	-	-	1,7
Ojo seco	58	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
Onicolisis	42	72,4	14	24,1	2	3,4	-	-	-	-	3,4
Plaquetopenia	56	96,6	1	1,7	1	1,7	-	-	-	-	1,7
Reacción infusional	55	94,8	1	1,7	2	3,4	-	-	-	-	3,4
Vómitos	54	93,1	3	5,2	1	1,7	-	-	-	-	1,7

Tras regresión logística (exclusión por pasos), incluyendo en el modelo las variables edad, presencia de enfermedad metastásica y esquema de QT, se encontraron asociaciones ($p < 0,05$) con una serie de genes y polimorfismos. En ningún caso el esquema de QT u otras de las variables clínicas introducidas permanecieron en el modelo.

Los SNPs relacionados con toxicidad hematológica en este grupo de pacientes se muestran en la **Tabla 4.20**. En concreto se encontró relación entre:

- **Anemia** grado ≥ 2 con *ABCB1* (rs1128503 y rs2032582), que codifica para la P-gp, un transportador responsable de la extrusión de paclitaxel; y *CYP2C8* (rs1934951), uno de los principales enzimas responsables de la metabolización hepática de paclitaxel.

Tabla 4.20. SNPs relacionados con toxicidad hematológica en pacientes con paclitaxel (n=58).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)		Grado 2-4 n (%)		OR (95%CI)	P
<i>Hematológicas</i>								
Anemia	ABCB1	CC	9	(40,9)	13	(59,1)	1,0	0,034
	rs1128503	CT/TT	24	(66,7)	12	(33,3)	0,30 (0,10; 0,93)	
	ABCB1	GG	8	(40,0)	12	(60,0)	1,0	0,039
	rs2032582	GT/TT/otros	25	(65,8)	13	(34,2)	0,31 (0,10; 0,96)	
	CYP2C8	GG	56	(66,7)	28	(33,3)	1,0	0,018
	rs1934951	GA/AA	16	(94,1)	1	(5,9)	4,95 (1,23; 19,91)	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.

Por otro lado, algunos de los polimorfismos estudiados también estuvieron relacionados con la toxicidad gastrointestinal. En concreto, tal y como se muestra en la **Tabla 4.21**:

- **Diarrea** y **mucositis** grado ≥ 2 con *UGT* (rs4124874), que codifica para un enzima clave en los procesos de metabolización de fármacos de Fase II, en la detoxificación de xenobióticos y la respuesta antioxidante.

Tabla 4.21. SNPs relacionados con toxicidad gastrointestinal en pacientes con paclitaxel (n=58).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)		Grado 2-4 n (%)		OR (95%CI)	P
<i>Gastrointestinales</i>								
Diarrea	UGT	AA/CA	45	(93,8)	3	(6,3)	1,0	0,035
	rs4124874	CC	6	(66,7)	3	(33,3)	7,5 (1,2; 46,0)	
Mucositis	UGT	AA/CA	46	(95,8)	2	(4,2)	1,0	0,016
	rs4124874	CC	6	(66,7)	3	(33,3)	11,5 (1,6; 83,4)	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.

Además, la neurotoxicidad sigue siendo la principal toxicidad limitante de dosis de paclitaxel, y se encontraron dos SNPs en relación con esta (**Tabla 4.22**):

- **Neurotoxicidad** grado ≥ 2 con *ERCC2* (rs3212986), que codifica para un enzima implicado en la reparación del ADN por escisión de nucleótidos, y *SOD2* (rs4848) que

codifica para la manganeso superóxido dismutasa, importante enzima implicada en la respuesta al estrés oxidativo.

Tabla 4.22. SNPs relacionados con neurotoxicidad en pacientes con paclitaxel (n=58).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)		Grado 2-4 n (%)		OR (95%CI)	P
Neurotoxicidad	ERCC1 rs3212986	GG	29	(85,3)	5	(14,7)	1,0	0,022
		GT/TT	14	(58,3)	10	(41,7)	4,2 (1,2;14,7)	
	SOD2 rs4880	TT/TC	30	(66,7)	15	(33,3)	1.0	0,002
		CC	13	(100,0)	0	0	*	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.
*No se puede calcular el OR porque hay una casilla vacía.

Según lo expuesto, algunas de las más importantes toxicidades de paclitaxel estarían relacionadas con polimorfismos en genes que codifican para transportadores de fármacos, proteínas implicadas en la reparación del ADN y procesos anti-oxidantes.

El modelo de regresión logística *Elastic Net* para cada una de las toxicidades estudiadas seleccionó *UGT* rs4124874 como SNP influyente en el desarrollo de **mucoositis** en pacientes tratadas con paclitaxel y, además, varios polimorfismos en relación con el desarrollo de **neuropatía** grado ≥ 2 , destacando *ERCC1* rs3212986 y *SOD2* rs4880. Estos resultados se muestran en el **Tabla 4.23** (presentados sólo los SNPs para los que se encontró una asociación con las toxicidades estudiadas), en la que las estimaciones de los efectos (coeficiente) se interpretan de una forma similar a los log (odds), por lo que valores negativos suponen un efecto de disminución del riesgo y valores positivos un efecto de aumento del riesgo.

Tabla 4.23. Resultado de los modelos de regresión logística *Elastic Net* para las toxicidades estudiadas en el grupo tratado con paclitaxel (n=58).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP / Genotipo			Coefficiente
Mucositis	<i>UGT</i>	rs4124874	CC	0,7528006
Neurotoxicidad	<i>ERCC1</i>	rs3212986	GT	0,88454108
	<i>NOS3</i>	rs1799983	GT	0,93047254
	<i>RRM1</i>	rs9937	GG	-0,17784881
	<i>SOD2</i>	rs4880	TT	0,54683370
	<i>UGT</i>	rs4124874	AC	0,15756936
	<i>UGT</i>	rs7586110	TG	0,24674217
			TT	-0,05980781

Ambas aproximaciones estadísticas coinciden en la selección de *UGT* rs4124874 como predictor de la mucositis en pacientes tratadas con paclitaxel y, lo que es más relevante por la trascendencia y gravedad de la reacción adversa, seleccionan varios polimorfismos en relación con la neuropatía, coincidiendo en *ERCC1* rs3212986 y *SOD2* rs4880.

La asociación entre la dosis acumulada de paclitaxel hasta el desarrollo de toxicidad grado ≥ 2 y los SNPs seleccionados en el modelo predictivo generado por *Elastic Net* se evaluó mediante regresión de Cox, incluyendo la edad, esquema de QT y presencia de enfermedad metastásica como otras variables predictoras. Las correspondientes curvas de Kaplan-Meier se muestran en la **Figura 4.8** (mucositis) y la **Figura 4.9** (neurotoxicidad).

La asociación de la **dosis acumulada de paclitaxel hasta el desarrollo de mucositis grado ≥ 2** con la variante en *UGT* seleccionada por *Elastic Net* se muestra en la **Figura 4.8**. Se observaron diferencias en función del genotipo de *UGT* rs4124874 [HR = 16,0 (IC95% = 1,9 – 136,5; p=0,009)], observándose una mayor frecuencia de esta RAM en las pacientes con genotipo homocigoto variante en este SNP, variante relacionada con una menor traducción del gen y por lo tanto con menor capacidad detoxificadora.

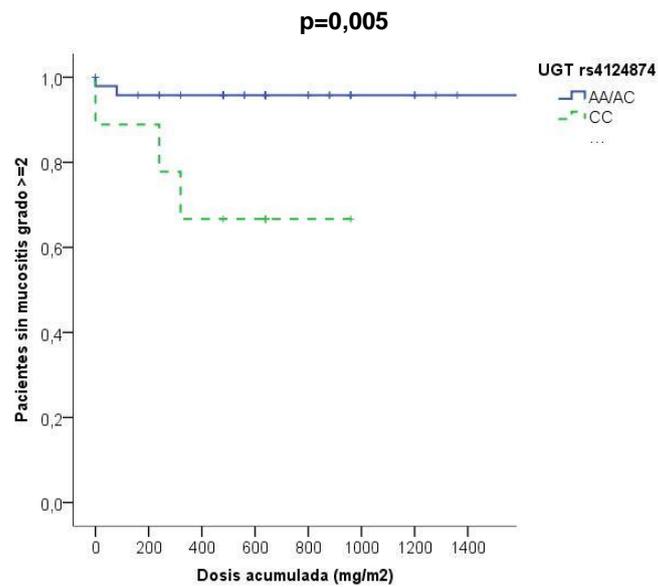


Figura 4.8. Mucositis grado ≥ 2 en pacientes tratadas con paclitaxel: Dosis acumulada de paclitaxel hasta el desarrollo de mucositis grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: *UGT* rs4124874. *Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox))*.

La **dosis acumulada de paclitaxel hasta el desarrollo de neurotoxicidad grado ≥ 2** y su asociación con las variantes genéticas seleccionadas por *Elastic Net* se muestra en la **Figura 4.9**. Se observaron diferencias en función del genotipo de *ERCC1* rs3212986 [HR = 2,98 (IC95% = 1,02 – 8,74; p=0,039)], donde las pacientes portadoras de alelo variante, con menor capacidad reparadora del ADN, tuvieron mayor riesgo de neuropatía y esta se produjo con menores dosis acumuladas de paclitaxel (Fig. 4.9 a). También, según el genotipo de *SOD2* rs4848 (Fig. 4.9 b), en cuyo caso la proporción de pacientes con neuropatía fue mayor para las portadoras de alelo normal, con menor actividad del enzima (no se pudo calcular el HR ya que ninguna paciente con genotipo CC sufrió neurotoxicidad).

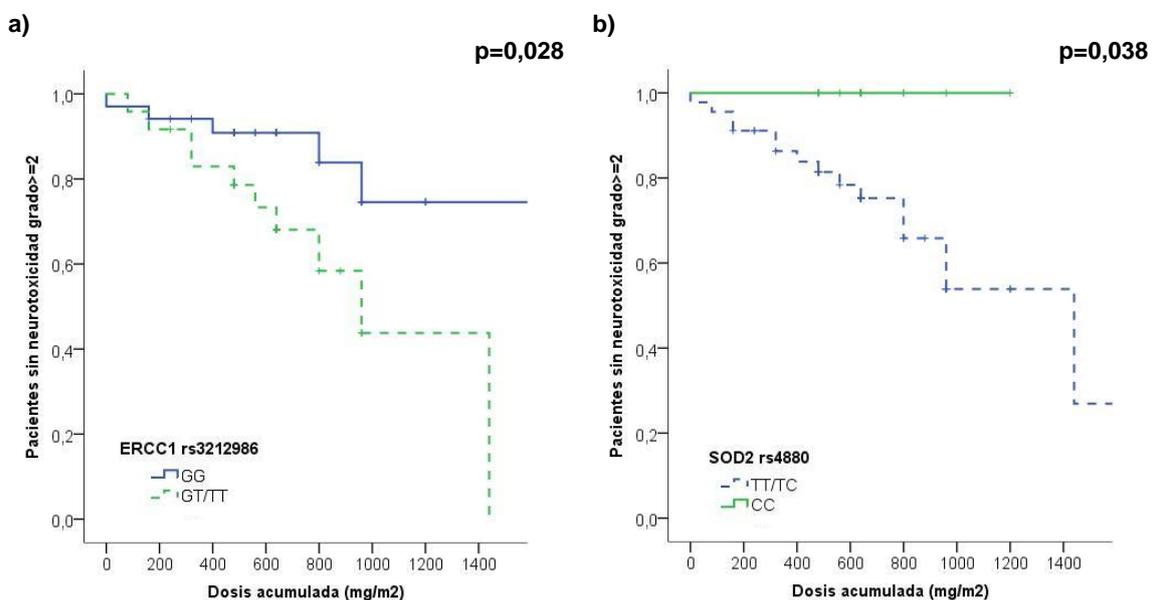


Figura 4.9. Neurotoxicidad grado ≥ 2 en pacientes tratadas con paclitaxel: Dosis acumulada de paclitaxel hasta el desarrollo de neurotoxicidad grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: a) *ERCC1* rs3212986; b) *SOD2* rs4880. Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).

5. SNPS ASOCIADOS CON TOXICIDAD EN PACIENTES TRATADAS CON DOXORUBICINA.

Un total de 79 pacientes recibieron un esquema de QT con doxorubicina: 39 pacientes con esquema TAC (docetaxel 75mg/m² + doxorubicina 50mg/m² + CFM 500mg/m² (21 días)) y 40 pacientes con esquema AC (doxorubicina 60mg/m² + CFM 600mg/m² (21días)). Se excluyeron las pacientes con doxorubicina liposomal.

Las características de estas pacientes se describen en la **Tabla 4.24**.

Tabla 4.24. Características de las pacientes tratadas con doxorubicina (n=79).

Características basales	
Edad (años, media IC95%)	52,2 (49,6; 54,7)
Sexo, n (%) mujeres	79 (100,0)
Caucásicas (%)	79 (100,0)
Diagnóstico, n (%)	
<i>Carcinoma ductal infiltrante</i>	69 (87,3)
<i>Carcinoma lobulillar infiltrante</i>	8 (10,1)
<i>Otros</i>	2 (2,5)
PS, n (%)	
0	77 (97,5)
1	2 (2,5)
Subtipo histológico, n (%)	
<i>Luminal A</i>	14 (17,7)
<i>Luminal B</i>	37 (46,8)
<i>Her2 enriched</i>	9 (11,4)
<i>Triple negativo</i>	17 (21,5)
<i>Sin Definir</i>	2 (2,5)
Tipo de tratamiento, n (%)	
<i>Adyuvante</i>	62 (78,5)
<i>Neoadyuvante</i>	14 (17,7)
<i>Metastásico</i>	3 (3,8)
Esquema, n (%)	
<i>TAC: Docetaxel 75mg/m² + doxorubicina 50mg/m² + CFM 500mg/m²(21 días)</i>	39 (49,4)
<i>AC: Doxorubicina 60mg/m² + CFM 600mg/m²(21días)</i>	40 (50,6)

Las RAMs más frecuentes fueron las hematológicas (anemia y neutropenia) y las gastrointestinales (náuseas y mucositis). Todas las pacientes con TAC recibieron profilaxis primaria de la neutropenia con filgrastim, mientras que las pacientes con AC solo lo recibieron

como profilaxis secundaria en los casos en que fue necesario. Las reacciones adversas con suficiente n como para ser analizadas se muestran en negrita en la **Tabla 4.25**.

Tabla 4.25. RAMs observadas en las pacientes con doxorubicina.

RAM	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado ≥ 2 (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>ALT aumentada</i>	76	96,2	3	3,8	-	-	-	-	-	-	0,0
Anemia	43	54,4	22	27,8	12	15,2	2	2,5	-	-	17,7
<i>AST aumentada</i>	79	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Astenia</i>	36	45,6	29	36,7	12	15,2	2	2,5	-	-	17,7
Diarrea	56	70,9	17	21,5	5	6,3	1	1,3	-	-	7,6
<i>Disgeusia</i>	77	97,5	2	2,5	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Dispepsia</i>	77	97,5	2	2,5	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>EPP</i>	75	94,9	2	2,5	2	2,5	-	-	-	-	2,5
<i>Estreñimiento</i>	74	93,7	4	5,1	1	1,3	-	-	-	-	1,3
<i>Lagrimo</i>	71	89,9	8	10,1	-	-	-	-	-	-	0,0
Mucositis	47	59,5	20	25,3	11	13,9	-	-	1	1,3	13,9
<i>Náuseas</i>	40	50,6	22	27,8	17	21,5	-	-	-	-	21,5
<i>Neurotoxicidad</i>	65	82,3	12	15,2	2	2,5	-	-	-	-	2,5
Neutropenia	60	75,9	-	-	8	10,1	3	3,8	8	10,1	24,1
Neutropenia febril	70	88,6	-	-	-	-	8	10,1	1	1,3	11,4
<i>Ojo seco</i>	79	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Onicosis</i>	67	84,8	9	11,4	3	3,8	-	-	-	-	3,8
<i>Plaquetopenia</i>	79	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Reacción infusional</i>	73	92,4	1	1,3	5	6,3	-	-	-	-	6,3
Vómitos	62	78,5	10	12,7	5	6,3	2	2,5	-	-	8,9

El modelo de regresión logística, incluyendo las variables edad, presencia de enfermedad metastásica y esquema de tratamiento, arrojó como una asociación con $p < 0,05$ la existente entre la **neutropenia febril** y *NOS3* (rs1800779 y rs2070744), que codifica para la eNOS (**Tabla 4.26**).

Tabla 4.26. SNPs relacionados con toxicidad hematológica pacientes tratadas con doxorubicina (n=79).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)		Grado 2-4 n (%)		OR (95%CI)	P
<i>Hematológicas</i>								
Neutropenia Febril	NOS3	AA	26	(78,8)	7	(21,2)	1,0	0,017
	rs1800779	AG/GG	44	(95,7)	2	(4,3)	0,20 (0,03; 0,84)	
	NOS3	TT	24	(80,0)	6	(20,0)	1,0	0,023
	rs2070744	TC/CC	46	(95,8)	5	(4,2)	0,20 (0,03; 0,89)	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.

Por otro lado, mediante regresión logística multivariante, también se encontraron asociaciones ($p < 0,05$), independientes del resto de variables incluidas, entre la **mucositis** grado ≥ 2 y *ABCB1* (rs1045642, rs1128503, rs2032582), codificante para la P-gp y *RRM1* (rs9937), que participa de los procesos de reparación del ADN (**Tabla 4.27**).

Tabla 4.27. SNPs relacionados con toxicidad gastrointestinal en pacientes tratadas con doxorubicina (n=79).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)		Grado 2-4 n (%)		OR (95%CI)	P
<i>Gastrointestinales</i>								
Mucositis	ABCB1	CC/CT	53	(89,8)	6	(10,2)	1,0	0,047
	rs1045642	TT	14	(70,0)	6	(30,0)	3,7 (1,1; 13,3)	
	ABCB1	CC/CT	56	(90,3)	6	(9,7)	1,0	0,017
	rs1128503	TT	11	(64,7)	6	(36,3)	5,0 (1,4; 18,4)	
	ABCB1	GG/GT	58	(90,6)	6	(9,4)	1,0	0,007
	rs2032582	TT	9	(60,0)	6	(40,0)	6,3 (1,7; 24,0)	
	RRM1	GG	18	(72,0)	7	(28,0)	1,0	0,040
	rs9937	GA/AA	49	(90,7)	5	(9,3)	0,3 (0,08; 0,95)	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.

En los modelos de regresión logística *Elastic Net* para cada una de las toxicidades estudiadas tan sólo se seleccionó *ABCB1* rs2032582 como SNP influyente en el desarrollo de **mucositis** en pacientes tratadas con doxorubicina, tal y como se muestra en el **Tabla 4.28**, en la que las estimaciones de los efectos (coeficiente) se interpretan de una forma similar a los

log(odds), por los que valores negativos suponen un efecto de disminución del riesgo y valores positivos un efecto de aumento del riesgo.

Tabla 4.28. Resultado de los modelos de regresión logística *Elastic Net* para las toxicidades estudiadas en el grupo tratado con doxorubicina (n=79).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP / Genotipo			Coefficiente
Mucositis	ABCB1	rs2032582	TT/otros	0,8278714

La asociación entre la dosis acumulada de doxorubicina hasta el desarrollo de mucositis grado ≥ 2 y la variante genética seleccionada por *Elastic Net*, *ABCB1* rs2032582, se muestra en la **Figura 4.10**. Se observaron diferencias en función del genotipo [HR=4,8 (IC95% = 1,6 – 14,9; p=0,009)], siendo la mucositis más frecuente en las pacientes con genotipo variante (relacionado con menor actividad de la P-gp) y produciéndose con dosis menores.

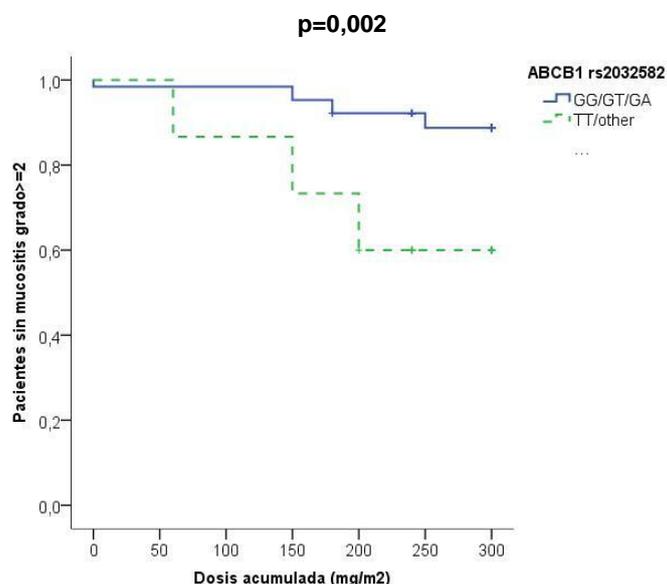


Figura 4.10. Mucositis grado ≥ 2 en pacientes tratadas con doxorubicina: Dosis acumulada de doxorubicina hasta el desarrollo de mucositis grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: *ABCB1* rs2032582. *Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).*

5.1. Análisis por esquema de tratamiento con doxorubicina.

El grupo de pacientes tratadas con doxorubicina comprende a las pacientes tratadas con dos esquemas de QT: TAC (docetaxel + doxorubicina + ciclofosfamida) y AC (doxorubicina + ciclofosfamida).

A las pacientes en tratamiento con **TAC** se les administra concomitantemente docetaxel y doxorubicina, y los resultados del análisis de este grupo de pacientes ya se han mostrado anteriormente en la sección 3.3.1. Es de destacar que no hubo coincidencias entre los resultados del análisis global de doxorubicina y el subgrupo de pacientes con TAC. A continuación, se describe el análisis de las pacientes con AC.

5.1.1. Toxicidad en pacientes tratadas con AC (doxorubicina, ciclofosfamida).

Las características de las 40 pacientes que recibieron AC como QT para el tratamiento del CM se muestran en la **Tabla 4.29**.

Tabla 4.29. Características de las pacientes tratadas con AC (n=40).

Características basales	
Edad (años, media IC95%)	55,3 (51,2; 59,4)
Sexo, n (%) mujeres	40 (100,0)
Caucásicas (%)	40 (100,0)
Diagnóstico, n (%)	
<i>Carcinoma ductal infiltrante</i>	33 (82,5)
<i>Carcinoma lobulillar infiltrante</i>	5 (12,5)
<i>Otros</i>	2 (5,0)
PS, n (%)	
0	39 (97,5)
1	1 (2,5)
Subtipo histológico, n (%)	
<i>Luminal A</i>	8 (20,0)
<i>Luminal B</i>	11 (27,5)
<i>Her2 enriched</i>	9 (22,5)
<i>Triple negativo</i>	10 (25,0)
<i>Sin Definir</i>	2 (5,0)
Tipo de tratamiento, n (%)	
<i>Adyuvante</i>	23 (57,5)
<i>Neoadyuvante</i>	14 (35,0)

Tabla 4.29. Características de las pacientes tratadas con AC (n=40).

Características basales	
<i>Metastásico</i>	3 (7,5)

Tal y como se muestra en la **Tabla 4.30**, las RAMs más frecuentes en este grupo de pacientes fueron las hematológicas (anemia y neutropenia) y las gastrointestinales (mucositis y náuseas). El resto de las RAM no alcanzaron n suficiente como para ser incluidas en el análisis.

Tabla 4.30. RAM observadas en las pacientes con AC.

RAM	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado ≥2 (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>ALT aumentada</i>	39	97,5	1	2,5	-	-	-	-	-	-	0,0
Anemia	26	65,0	8	20,0	4	10,0	2	5,0	-	-	15,0
<i>AST aumentada</i>	40	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Astenia</i>	20	50,0	15	37,5	4	10,0	1	2,5	-	-	12,5
<i>Diarrea</i>	37	92,5	2	5,0	1	2,5	-	-	-	-	2,5
<i>Disgeusia</i>	38	95,0	2	5,0	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Dispepsia</i>	40	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>EPP</i>	38	95,0	1	2,5	1	2,5	-	-	-	-	2,5
<i>Estreñimiento</i>	37	92,5	2	5,0	1	2,5	-	-	-	-	2,5
<i>Lagrimeo</i>	39	97,5	1	2,5	-	-	-	-	-	-	0,0
Mucositis	27	67,5	8	20,0	5	12,5	-	-	-	-	12,5
Náuseas	22	55,0	12	30,0	6	15,0	-	-	-	-	15,0
<i>Neurotoxicidad</i>	40	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
Neutropenia	26	65,0	-	-	7	17,5	2	5,0	5	12,5	35,0
<i>Neutropenia febril</i>	34	85,0	-	-	-	-	5	12,5	1	2,5	15,0
<i>Ojo seco</i>	40	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Onicosis</i>	38	95,0	2	5,0	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Plaquetopenia</i>	40	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Reacción infusional</i>	40	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0
<i>Vómitos</i>	32	80,0	5	12,5	2	5,0	1	2,5	-	-	7,5

En la **Tabla 4.31** se muestran los resultados de la regresión logística multivariante, incluyendo las variables edad y enfermedad metastásica. Tan solo se obtuvo un resultado con $p < 0,05$ entre anemia grado ≥ 2 y *ERCC1* rs11615, gen que codifica para una proteína implicada en procesos de reparación de ADN.

Tabla 4.31 SNPs relacionados con toxicidad en pacientes con AC (n=40).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n ()	Grado 2-4 n ()	OR (95CI)	P
Anemia	<i>ERCC1</i>	TT	17 (100,0)	0 (0,0)	1,0	0,006
	rs11615	TC/CC	17 (73,9)	6 (26,1)	*	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante. *No se puede calcular el OR porque hay una casilla vacía.

6. SNPS ASOCIADOS CON TOXICIDAD EN PACIENTES TRATADAS CON EPIRUBICINA.

Un total de 32 pacientes recibieron el esquema FEC (5-fluorouracilo 500 mg/m² + epirubicina 90 mg/m² + CFM 500 mg/m² c/21días). Las características de las mismas se muestran en la **Tabla 4.32**.

Tabla 4.32. Características de las pacientes tratadas con epirubicina (n=32).

Características basales	
Edad (años, media IC95)	50,6 (46,1; 55,14)
Sexo, n (%) mujeres	32 (100,0)
Caucásicas (%)	32 (100,0)
Diagnóstico, n (%)	
<i>Carcinoma ductal infiltrante</i>	29 (90,6)
<i>Carcinoma lobulillar infiltrante</i>	3 (9,4)
<i>Otros</i>	-
PS, n ()	
0	32 (100,0)
Subtipo histológico, n (%)	
<i>Luminal A</i>	8 (25,0)
<i>Luminal B</i>	12 (37,5)
<i>Her2 enriched</i>	4 (12,5)
<i>Triple negativo</i>	8 (25,0)
<i>Sin Definir</i>	-
Tipo de tratamiento, n (%)	
<i>Adyuvante</i>	13 (40,6)
<i>Neoadyuvante</i>	19 (59,4)
<i>Metastásico</i>	-

Las RAMs más frecuentes en este grupo de pacientes tratadas con epirubicina, tal y como se muestra en la **Tabla 4.33**, fueron la mielosupresión (anemia y neutropenia) y las reacciones adversas gastrointestinales (mucositis, náuseas y vómitos). El resto de las RAM no alcanzaron n suficiente para ser analizadas.

Tabla 4.33. RAM observadas en las pacientes con epirubicina.

RAM	Grado 0 n	Grado 1 n	Grado 2 n	Grado 3 n	Grado 4 n	Grado ≥2 (%)
<i>ALT aumentada</i>	32	100,0	-	-	-	0,0
Anemia	19	59,4	5	15,6	8	25,0
<i>AST aumentada</i>	32	100,0	-	-	-	0,0
<i>Astenia</i>	17	53,1	11	34,4	4	12,5
<i>Diarrea</i>	31	96,9	1	3,1	-	0,0
<i>Disgeusia</i>	30	93,8	1	3,1	1	3,1
<i>Dispepsia</i>	31	96,9	1	3,1	-	0,0
<i>EPP</i>	32	100,0	-	-	-	0,0
<i>Estreñimiento</i>	30	93,8	1	3,1	1	3,1
<i>Lagrimo</i>	32	100,0	-	-	-	0,0
Mucositis	18	56,3	11	34,4	2	6,3
Náuseas	10	31,3	10	31,3	10	31,3
<i>Neurotoxicidad</i>	31	96,9	1	3,1	-	0,0
Neutropenia	23	71,9	2	6,3	1	3,1
Neutropenia febril	27	84,4	-	-	5	15,6
<i>Ojo seco</i>	32	100,0	-	-	-	0,0
<i>Onicolisis</i>	29	90,6	3	9,4	-	0,0
<i>Plaquetopenia</i>	31	96,9	-	-	1	3,1
<i>Reacción infusional</i>	32	100,0	-	-	-	0,0
Vómitos	25	78,1	2	6,3	5	15,6

Tras regresión logística, incluyendo también la edad como variable predictora en el modelo, se obtuvieron las siguientes asociaciones con la toxicidad hematológica (**Tabla 4.34**):

- **Anemia** grado ≥ 2 y *CBR3* (rs1056892 y rs8133052), que codifica para una importante enzima implicada en el metabolismo de las antraciclinas.
- **Neutropenia** grado ≥ 2 y *UGT* (rs7586110), siendo la UGT responsable de la glucuronidación tanto de epirubicina, como de epirubicinol, su principal metabolito.

Tabla 4.34. SNPs relacionados con toxicidad hematológica en pacientes en tratamiento con epirubicina (n=32).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)	Grado 2-4 n (%)	OR (95CI)	P
<i>Hematológicas</i>						
Anemia	CBR3	GG/GA	23 (85,2)	4 (14,8)	1,0	0,004
	rs1056892	AA	1 (20,0)	4 (80,0)	23,0 (2,0; 262,6)	
	CBR3	AA/AG	20 (90,9)	2 (9,1)	1,0	0,0001
	rs8133052	GG	4 (40,0)	6 (60,0)	15,0 (2,2; 103,0)	
Neutropenia	UGT	TT/TG	21 (91,3)	2 (8,7)	1,0	0,003
	rs7586110	GG	3 (37,5)	5 (62,5)	17,5 (2,3; 134,3)	
Neutropenia Febril	CYP3A4	AA	26 (89,7)	3 (10,3)	1,0	0,031
	rs2740574	AG	1 (33,3)	2 (66,7)	17,3 (1,2; 253,2)	

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.

Otros polimorfismos también estuvieron relacionados con las reacciones adversas gastrointestinales en este grupo de pacientes tratadas con epirubicina (esquema FEC). Estos resultados se muestran en la **Tabla 4.35**:

- **Náuseas** grado ≥ 2 y *ABCB1* (rs1045642), gen que codifica para la P-gp, y *CYP2C8* (rs1341164), implicado en el metabolismo de múltiples fármacos.
- **Vómitos** grado ≥ 2 y *UGT* (rs4124874).

Tabla 4.35. SNPs relacionados con toxicidad gastrointestinal en pacientes en tratamiento con epirubicina (n=32).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP		Grado 0-1 n (%)	Grado 2-4 n (%)	OR (95CI)	P
<i>Gastrointestinales</i>						
Náuseas	ABCB1	CC	2 (25,0)	6 (75,0)	1,0	0,012
	rs1045642	CT/TT	18 (75,0)	6 (25,0)	0,11 (0,02; 0,71)	
	CYP2C8	TT	4 (33,3)	8 (66,7)	1,0	
	rs1341164	TC/CC	16 (80,0)	4 (20,0)	0,13 (0,03; 0,64)	0,008
	UGT	AA/CA	23 (95,8)	1 (4,2)	1,0	
Vómitos	rs4124874	CC	4 (50,0)	4 (50,0)	15,9 (1,3; 201,6)	0,004

OR: Odds ratio; P tras regresión logística multivariante.

El modelo de regresión logística *Elastic Net* seleccionó *CBR3* rs1056892 y *CBR3* rs8133052 como SNPs influyentes en el desarrollo de **anemia** en pacientes tratadas con epirubicina. Además, varios SNPs en *ABCB1*, *ABCC2*, *CYP2C8*, *NOS3*, *UGT* y *XPC* fueron seleccionados por su influencia en el desarrollo de **náuseas** o **vómitos**. Los resultados se muestran en el **Tabla 4.36**, en la que se presentados sólo los SNPs para los que se encontró una asociación con las toxicidades estudiadas (los coeficientes se interpretan de una forma similar a los log (odds), por lo que valores negativos suponen un efecto de disminución del riesgo y valores positivos un efecto de aumento del riesgo).

Tabla 4.36. Resultado de los modelos de regresión logística *Elastic Net* para las toxicidades estudiadas en el grupo tratado con epirubicina (n=32).

RAM Grado ≥ 2	Gen / SNP / Genotipo			Coefficiente
Anemia	<i>CBR3</i>	rs1056892	GG	-0,1643549
	<i>CBR3</i>	rs8133052	GG	1,2222646
	<i>CYP3A4</i>	rs2740574	AG	0,3120663
	<i>CYP3A5</i>	rs776746	GG	-0,3120798
Náuseas	<i>ABCB1</i>	rs1045642	CC	1,11692941
	<i>CYP2C8</i>	rs1341164	TC	-0,09510516
			TT	0,87918338
	<i>ABCC2</i>	rs8187710	GA	-0,10299559
	<i>NOS3</i>	rs1800779	GG	0,29322201
			rs2070744	TC
Vómitos	<i>CYP2C8</i>	rs1341164	TT	0,3552490
	<i>UGT</i>	rs4124874	CC	0,7118231
	<i>XPC</i>	rs2228001	CC	1,3274070

La asociación entre la dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de toxicidades grado ≥ 2 se llevó a cabo mediante regresión de Cox multivariable para aquellos SNPs considerados más relevantes de entre los seleccionados por *Elastic Net*. Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes se muestran en la **Figura 4.11** (anemia), **Figura 4.12** (náuseas) y **Figura 4.13** (vómitos). Además, por la relevancia de las reacciones adversas, también se llevó a cabo para neutropenia (**Figura 4.14**) y neutropenia febril (**Figura 4.15**).

La asociación entre la dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de anemia grado ≥ 2 y las variantes genéticas seleccionadas por *Elastic Net* se muestra en la **Figura 4.11**. Se observaron diferencias en función del genotipo de *CBR3* rs1056892 [HR=6,9 (IC95% = 2,0 – 23,3; $p=0,0003$)] y *CBR3* rs8133052 [HR=213,3 (IC95% = 6,2 – 736,8; $p=0,00002$)], siendo mayor el riesgo para las pacientes con genotipo variante. Este gen codifica para la carbonil reductasa 3, uno de los principales enzimas responsables del metabolismo de epirubicina.

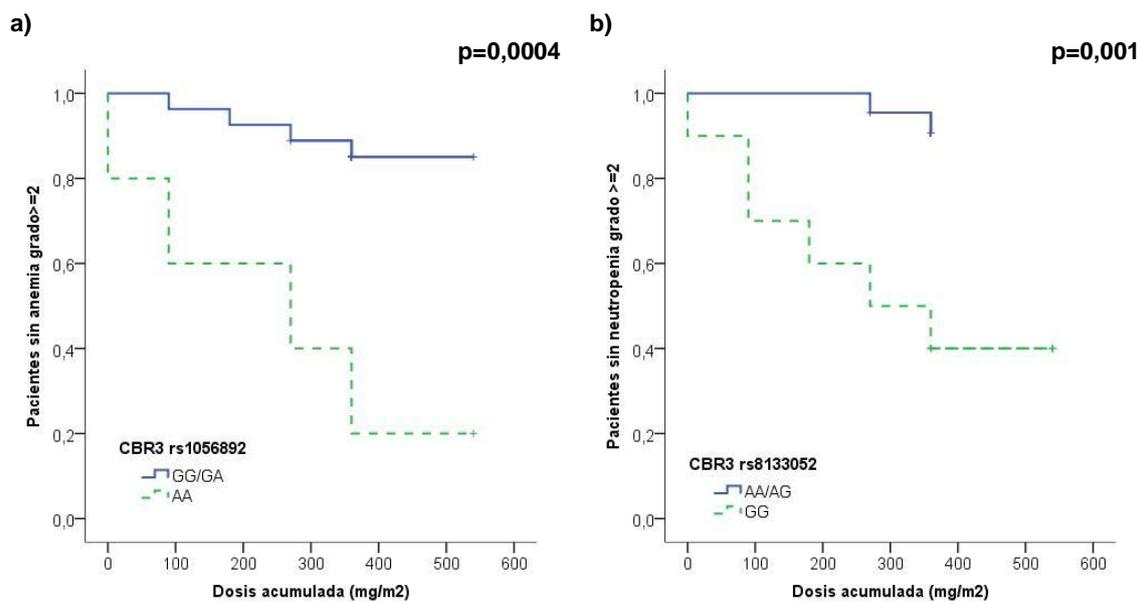


Figura 4.11. Anemia grado ≥ 2 en pacientes tratadas con epirubicina: Dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de anemia grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: a) *CBR3* rs1056892; b) *CBR3* rs8133052. Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).

La asociación entre la dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de náuseas grado ≥ 2 y las variantes genéticas seleccionadas por *Elastic Net* y regresión logística se muestra en la **Figura 4.12**. El riesgo de náuseas fue menor en las pacientes portadoras de alelo variante para *ABCB1* rs1045642 [HR=0,3 (IC5% = 0,1 – 0,83; p=0,025)] (Fig. 4.12 a), que confiere menor actividad a la P-gp, y *CYP2C8* rs1341164, enzima responsable de la metabolización de múltiples fármacos [HR=0,29 (IC95% = 0,1 – 0,9; p=0,023)] (Fig. 4.12 b).

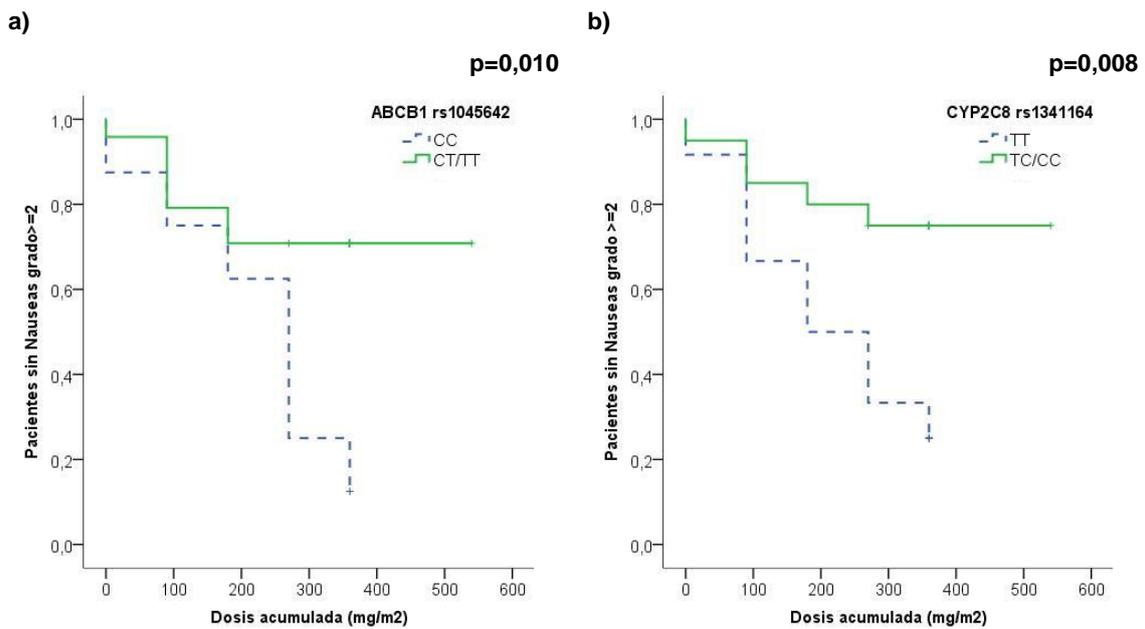


Figura 4.12. Náuseas grado ≥ 2 en pacientes tratadas con epirubicina: Dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de náuseas grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs: a) *ABCB1* rs1045642; b) *CYP2C8* rs1341164. *Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox))*.

La asociación entre la dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de vómitos grado ≥ 2 y las variantes genéticas seleccionadas por *Elastic Net* se muestra en la **Figura 4.13**. El riesgo de náuseas fue mayor para las pacientes portadoras de alelo variante para *UGT* rs4124874 [HR=12,7 (IC5% = 1,4 – 113,5; p=0,008)]. Esta enzima participa en los procesos de metabolización de epirubicina y sus principales metabolitos.

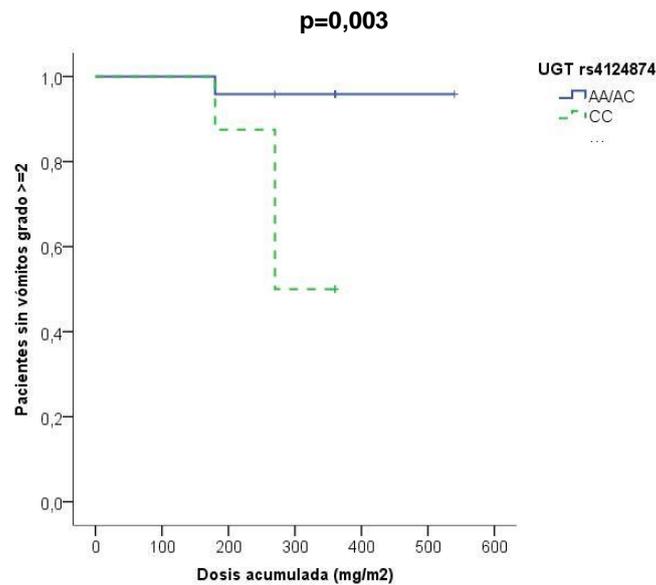


Figura 4.13. Vómitos grado ≥ 2 en pacientes tratadas con epirubicina: Dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de vómitos grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs: *UGT* rs4124874. Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).

La asociación entre **dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de neutropenia grado ≥ 2** y *UGT* rs7586110 se muestra en la **Figura 4.14**. El riesgo de neutropenia fue mayor para las pacientes con genotipo variante [HR=7,5 (IC95%=1,5 – 38,7; p=0,010)]. La *UGT* participa en los procesos de metabolización de epirubicina.

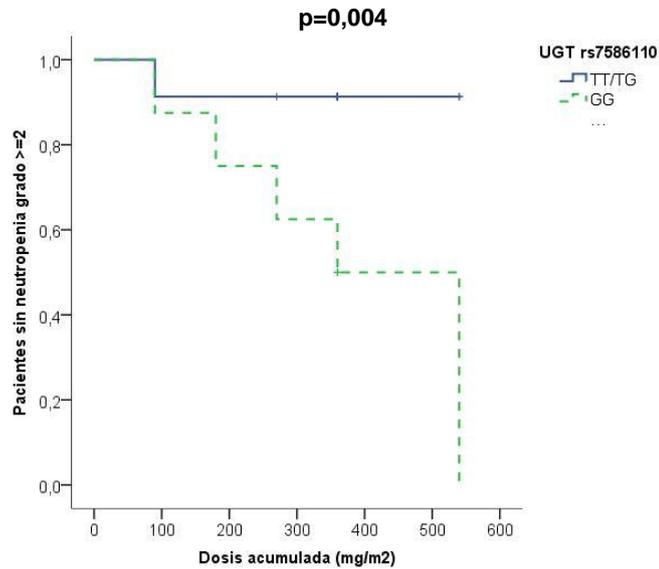


Figura 4.14. Neutropenia grado ≥ 2 en pacientes tratadas con epirubicina: Dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de neutropenia grado ≥ 2 en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: *UGT* rs7586110. *Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).*

La asociación entre la dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de neutropenia febril con *CYP3A4* rs2740574 se muestra en la **Figura 4.15**. El riesgo de neutropenia febril fue mayor en las pacientes portadoras de alelo variante, relacionado con una mayor actividad del enzima [HR=7,4 (IC95% = 0,62 – 87,4; p=0,074)].

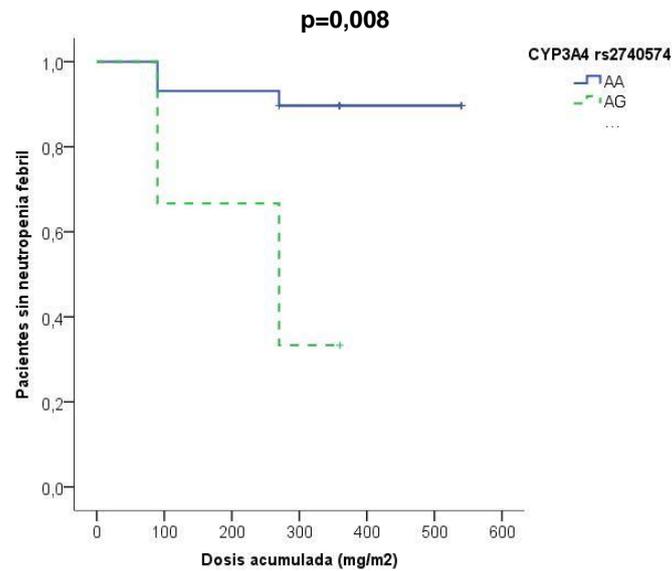


Figura 4.15. Neutropenia febril en pacientes tratadas con epirubicina: Dosis acumulada de epirubicina hasta el desarrollo de neutropenia febril en función de los genotipos en los SNPs seleccionados: *CYP3A4* rs2740574. *Curvas de Kaplan-Meier (P Log Rank (Mantel-Cox)).*

7. RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

Un total de 38 pacientes incluidas en el estudio recibieron tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos. Las características de las mismas se muestran en la **Tabla 4.37**.

Tabla 4.37. Características de las pacientes en tratamiento neoadyuvante (n=38).

Características basales	
Edad (años, mediana)	46,1 (25,6; 49,5)
Sexo, n (%) mujeres	38 (100,0)
Caucásicas (%)	38 (100,0)
Tamaño tumoral (T) al diagnóstico, n (%)	
<i>T1</i>	12 (31,6)
<i>T2</i>	16 (42,1)
<i>T3</i>	5 (14,9)
<i>T4</i>	4 (10,6)
<i>No disponible</i>	1 (2,6)
Adenopatias (N) al diagnóstico, n(%)	
<i>N0</i>	16 (42,1)
<i>Nmic</i>	17 (44,7)
<i>N1</i>	4 (10,5)
Grado nuclear basal, n (%)	
<i>Grado 1</i>	1 (2,6)
<i>Grado 2</i>	9 (23,7)
<i>Grado 3</i>	22 (57,9)
<i>No disponible</i>	6 (15,8)
Subtipo histológico, n (%)	
<i>Luminal A (RE+, RP+, KI67 ≤13%)</i>	4 (10,5)
<i>Luminal B (RE+, RP+/-, KI67 ≥14%)</i>	12 (31,6)
<i>Her2 enriched (HER2+)</i>	9 (23,7)
<i>Triple negative (RE-, RP-, HER2-)</i>	13 (34,2)
<i>Sin Definir</i>	-
Tratamiento quimioterapia administrado, n (%)	
<i>ACx4 – Paclitaxel x 12</i>	7 (14,9)
<i>FECx3- Docetaxel x 4</i>	22 (46,8)
<i>Paclitaxel-Doxorubicina liposomal –Trastuzumab</i>	6 (12,8)
<i>Otros</i>	3 (7,9)

La tasa de RPc fue del 31,2% (**Tabla 4.38**). No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) ni de supervivencia global (SG).

Tabla 4.38. Tasa de respuesta patológica completa (RPc) (n=38).

Grado respuesta patológica tumoral Miller y Paine	N (%)
Grado 1	4 (10,5)
Grado 2	6 (15,8)
Grado 3	6 (15,8)
Grado 4	10 (26,3)
Grado 5	12 (31,2)
Grado respuesta patológica adenopatías Miller y Paine	N (%)
Tipo A	13 (34,2)
Tipo B	6 (15,8)
Tipo C	8 (21,1)
Tipo D	11 (29)

Se generó un modelo predictivo incluyendo polimorfismos en *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *CBR3*, *CYP1B1*, *CYP2C8*, *CYP2D6*, *ERCC1*, *ERCC2*, *GSTM3*, *GSTP1*, *MTHFR*, *NOS3*, *NQO1*, *RRM1*, *SOD2*, *UGT*, *XPC* y *XRCC1* mediante regresión logística *Elastic Net*. *CYP3A4* y *CYP3A5* se excluyeron por una MAF < 1% en este subgrupo de pacientes. En este modelo además también se incluyó la edad, subtipo histológico y esquema de tratamiento.

Los resultados del modelo de regresión logística *Elastic Net* se muestran en el **Tabla 4.39**, en la que se presentan sólo los SNPs para los que se encontró una asociación con la RPc (los coeficientes se interpretan de una forma similar a los log (odds), por lo que valores negativos suponen un efecto de disminución del riesgo y valores positivos un efecto de aumento del riesgo). Este modelo encontró que el riesgo de RPc fue mayor para las pacientes HER2 enriched y para las portadoras de genotipo TT en el rs1128503 de *ABCB1*, que codifica para la P-gp, y que se ha relacionado con una menor actividad de la bomba.

Tabla 4.39. Resultado de los modelos de regresión logística *Elastic Net* para la RPC en pacientes con tratamiento neoadyuvante (n=38).

Variable			Coeficiente
<i>Tipo histológico HER2 enriched</i>			1,59
<i>ABCB1</i>	rs1128503	TT	1,07
<i>ABCB1</i>	rs2032582	GT/GA	-0,11
<i>CYP2D6</i>	rs5030655	T del	-0,46
<i>ERCC2</i>	rs1799793	AA	-0,02

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN

El desarrollo de herramientas que permitan la identificación de pacientes con peor respuesta o mayor riesgo de sufrir efectos adversos tras la administración de QT es esencial para mejorar y optimizar el tratamiento que reciben los pacientes oncológicos. En este estudio se incluyeron 157 pacientes con diagnóstico histológico de CM que iban a iniciar tratamiento antineoplásico basado en antraciclinas (doxorubicina, epirubicina) y taxanos (docetaxel, paclitaxel) y logramos identificar variantes genéticas relacionadas con las principales toxicidades de estos fármacos, así como con la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Aunque las alternativas farmacológicas de las que se dispone para tratar el CM han aumentado en los últimos años, la QT tradicional sigue siendo esencial y constituye la base del tratamiento farmacológico de gran parte de estas pacientes, a pesar de que la aparición de RAM sigue siendo uno de los principales problemas relacionados con los medicamentos (PRM) con los que nos enfrentamos en el manejo de esta patología.

La frecuencia y magnitud de la toxicidad de la QT radica en la poca especificidad de los antineoplásicos por las células tumorales. La acción de los antineoplásicos sobre tejidos con alta tasa de crecimiento, como son las células de la médula ósea o epitelios de mucosas va a limitar la calidad de vida de las pacientes, de forma a veces dramática. Además, las RAM van a ser causa de reducciones de dosis, retrasos en la administración y abandonos del tratamiento. Así, la toxicidad de la QT no solo va a causar daño en los pacientes, sino que también va a limitar la intensidad de las intervenciones farmacológicas y, por tanto, va a condicionar la efectividad del tratamiento farmacológico.

La caracterización de pacientes con una mayor predisposición genética para experimentar toxicidad por la QT permitirá individualizar los tratamientos y, en consecuencia, evitar inconvenientes para los pacientes, ahorrar costes e, indirectamente, mejorar la efectividad al evitar reducciones de dosis y abandonos.

Actualmente la quimioterapia considerada estándar en adyuvancia/neoadyuvancia de CM es una combinación de antraciclinas y taxanos de forma secuencial o concomitante.

Treinta y nueve pacientes recibieron tratamiento concomitante combinado con doxorubicina y docetaxel (esquema TAC) mientras que el resto de las pacientes recibieron otras combinaciones que incluían taxano y/o antraciclina administrados de forma secuencial o como esquema único.

En el caso de administración secuencial de dos esquemas diferentes de QT, las reacciones adversas que tuvieron lugar durante la administración del primer esquema y que se mantuvieron o agravaron en el transcurso de la administración del segundo, se atribuyeron exclusivamente al primer esquema administrado.

Se utilizaron diferentes métodos estadísticos para el análisis de datos, entre ellos análisis avanzados, como *Elastic Net*, que permite salvar la limitación del tamaño muestral [228], ya que este método es capaz de producir modelos predictivos con selección de variables aun cuando el conjunto de datos analizados presenta un número elevado de variables y un tamaño muestral limitado.

Toxicidad en pacientes tratadas con docetaxel

Ciento una pacientes recibieron tratamiento con **docetaxel**, solo o en combinación con otros fármacos. El análisis de este grupo de pacientes identificó por diferentes métodos estadísticos e independientemente de la edad, esquema de tratamiento administrado o presencia de enfermedad metastásica, SNPs en *NOS3* relacionados con la presencia de neutropenia grado ≥ 2 y neutropenia febril (en pacientes con profilaxis primaria con filgrastim). Además, un SNP en *GSTM3* en relación con neutropenia grado ≥ 2 ; un SNP en *ABCB1* y un SNP en *GSTM3* se relacionaron con diarrea. También, dos SNPs en *ABCC2* se relacionaron con reacciones infusionales, y también otro en *CYP3A4*. Por otro lado, aunque estos resultados sólo se obtuvieron por regresión logística, SNPs en *ERCC2* y *CYP2C8* se relacionaron con la anemia y un SNP en *UGT* y otros en *RRM1* se relacionaron con mucositis y náuseas/vómitos.

Toxicidad hematológica

La mielosupresión es una de las RAM más comunes en pacientes tratadas con docetaxel y una de las principales toxicidades limitantes de dosis en estas pacientes, por ello se

administra filgrastim como profilaxis primaria de la neutropenia. A pesar de esto, el 8,9 % de las pacientes en tratamiento con docetaxel experimentaron neutropenia grado ≥ 2 y el 5,9% neutropenia febril grado 3.

El modelo predictivo generado por *Elastic Net* seleccionó SNPs en *NOS3* (rs2070744) en relación con la neutropenia y neutropenia febril y *GSTM3* (rs1799735) en relación con la neutropenia.

NOS3 codifica para la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). El óxido nítrico es una molécula de vida media corta que está muy relacionada con los procesos inflamatorios y cuya sobreproducción puede causar daño e inhibir la reparación del ADN. La eNOS es un enzima dependiente de calcio que se detectó en primer lugar en las células endoteliales y es un mediador clave de muchos estimuladores del crecimiento endotelial como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la prostaglandina E2 [229]. En el caso de *NOS3* rs2070744, el alelo C parece reducir la actividad del promotor del gen y está asociado con niveles séricos menores de nitritos/nitratos y una menor producción de óxido nítrico en humanos [230]. También se ha observado que, en el caso de *NOS3* rs1799983, los portadores del alelo T variante tienen menores niveles de nitrito/nitratos en orina y una menor actividad de la eNOS que los pacientes con genotipo GG [231]. Estos hechos están en la línea de nuestros resultados, ya que estas dos variantes se relacionaron en nuestro estudio con un menor riesgo de neutropenia y neutropenia febril. Es decir, que en las pacientes portadoras de alelos con menor actividad de *NOS3* y, por tanto, menor producción de nítrico y menores niveles de estrés oxidativo tienen un menor riesgo de desarrollar neutropenia durante el tratamiento con docetaxel.

Las GSTs son una familia de enzimas de Fase II implicadas en la detoxificación y metabolismo de múltiples sustancias. Catalizan la conjugación con glutatión facilitando la excreción de estos compuestos que, generalmente, son productos del metabolismo mediado por CYPs [232]. Existen diversos polimorfismos funcionales que se han estudiado sobretodo en relación con el riesgo de cáncer [233]. *GSTM3* rs1799735 es una inserción/delección de 3 pares de bases en el intrón 6 del gen en el lugar de unión del factor de transcripción YY1 y que puede afectar a la regulación de la transcripción y, por lo tanto, a la actividad del enzima [234]. Las pacientes homocigotas para la delección presentaron un mayor riesgo de neutropenia que las pacientes que presentaron al menos una copia sin ella. Esta delección también se ha relacionado con mayor riesgo de anemia y trombocitopenia y mayor riesgo de neuropatía periférica en mujeres con cáncer de ovario tratadas con cisplatino y CFM [173].

Además, mediante regresión logística se pudo identificar un SNP en *ERCC2*, el rs13181, en relación tanto con la anemia como con la neutropenia, presentando las pacientes portadoras de alelo variante menor riesgo de anemia y neutropenia. *ERCC2*, también conocido como xeroderma pigmentosum grupo D, codifica para una ADN helicasa que forma complejos con TFIIH, un factor de transcripción esencial para la replicación y la reparación del ADN por escisión de nucleótidos [235,236]. Los portadores de alelo variante en *ERCC2* rs13181 (Lys751Gln) presentan una menor capacidad de reparación del ADN [237], y estas pacientes presentaron en nuestro trabajo, un menor riesgo de anemia y neutropenia. Otros trabajos en pacientes oncológicos ya han relacionado previamente el alelo variante en *ERCC2* rs13181 con menor riesgo de neutropenia [236]. Que la variante con menor capacidad de reparación del ADN esté asociada a menor riesgo de neutropenia puede resultar paradójico en principio, pero no debemos olvidar la posibilidad de que este SNP se encuentre en desequilibrio de ligamiento con otros que sí sean los causales de esta alteración. Aunque, independientemente de esto, este SNP no fue seleccionado por los modelos de *Elastic Net* como predictor de ninguna de estas dos reacciones adversas.

Otros trabajos han relacionado SNPs en *ABCB1* con el riesgo de neutropenia [83,238]. Nosotros no hemos podido confirmar estos resultados, posiblemente porque en otros trabajos analizan los grados a partir de 3 o las cifras de recuento absoluto de neutrófilos.

Toxicidad gastrointestinal

Las reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo la mucositis, las náuseas y los vómitos, son toxicidades que limitan mucho la calidad de vida de las pacientes durante el tratamiento y que se produjeron con grado ≥ 2 en un 10,9%, 11,9% y 6,9%, de las pacientes analizadas en este grupo, respectivamente.

Por lo que respecta a la *diarrea* grado ≥ 2 , un SNP en *ABCB1* (rs1045642) y otro en *GSTM3* (rs1799735) fueron seleccionados por diferentes métodos estadísticos en relación con esta RAM. El docetaxel es sustrato de la P-gp, codificada por el gen *ABCB1*. Esta proteína transportadora, que forma parte de la familia de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*), está presente en múltiples tejidos, sobre todo en las membranas de las células que forman parte de órganos de eliminación de fármacos (intestino, riñón, BHE, etc.), y actúa como una bomba extrusora de fármacos [239]. Los tres SNPs más comunes en zona codificante de *ABCB1* son rs1045642 (3435C>T), rs1128503 (1236C>T) y rs2032582 (2677G>A/T) y, en los tres casos, la presencia del alelo variante se asocia a una menor actividad de la bomba [240].

En nuestro estudio la presencia de alelo variante en *ABCB1* rs1045642 (3435C>T), que condicionan una menor actividad de la bomba, supuso un menor riesgo de sufrir diarrea durante el tratamiento con docetaxel. Además, la presencia de alelos variantes en *ABCB1* se ha relacionado previamente con un menor aclaramiento de docetaxel [82], lo que apoyaría nuestros datos. Aunque hay otros trabajos que relacionan SNPs en *ABCB1* con la toxicidad por docetaxel, no hemos encontrado ninguno que relacionara este gen con la diarrea en pacientes con CM.

Como hemos comentado, *GSTM3* rs1799735 está implicado en procesos de conjugación y detoxificación de xenobióticos. En nuestro estudio, las pacientes homocigotas para la deleción de 3 pares de bases en el sitio de unión del factor de transcripción YY1 presentaron un riesgo aumentado de experimentar diarrea cuando se las comparaba con las pacientes portadoras del alelo normal. Estos resultados van en el mismo sentido que los observados en nuestro trabajo con la presencia de neutropenia en pacientes tratadas con docetaxel.

Por otro lado, la presencia de mucositis grado ≥ 2 fue mayor en las pacientes homocigotas variantes para *UGT1A1* rs4124874 (-3279T>G), RAM que ocurrió en el 10,9% de las pacientes tratadas con docetaxel. Esta asociación fue estadísticamente significativa por regresión logística independientemente de otros factores como edad, esquema de QT o presencia de enfermedad metastásica, pero ni este ni ningún otro de los SNPs incluidos en el modelo de regresión *Elastic Net* fueron seleccionados como predictores de mucositis. Las uridina difostato glucuronosil transferasas (UGT) son una superfamilia de enzimas responsables de la glucuronización de sustratos específicos. Actúan por transferencia de ácido glucurónico a sustancias endógenas y xenobióticos, lo que los convierte en sustancias más solubles para poder ser eliminadas vía biliar o renal. *UGT1A1* rs4124874 es un polimorfismo situado en la región promotora del gen y está asociado con una menor transcripción de *UGT1A1* y los portadores de alelo variante tienen un mayor riesgo de sufrir síndrome de Gilbert [241]. Variantes en *UGT1A1* se han relacionado en múltiples estudios con la toxicidad por irinotecan [216,242,243], pero hasta el momento no se había estudiado en relación con la toxicidad de taxanos. Las variantes en *UGT* fueron incluidas en el estudio desde un punto de vista generador de hipótesis, debido a su implicación en el metabolismo de Fase II de numerosos medicamentos y además recientemente se ha publicado un trabajo en el que se seleccionaban SNPs en *UGT* en sendos modelos predictivos del aclaramiento y de la neutropenia por docetaxel [121], aunque estos SNPs están incluidos en nuestro estudio.

Por último, las náuseas y los vómitos estuvieron relacionados con sendos SNPs en *RRM1*, el rs9937 y el rs1042858, en estas pacientes. *RRM1* codifica para una de las tres subunidades que forman la ribonucleótido reductasa (RNR), enzima que cataliza la formación de deoxiribonucleótidos y que es una pieza clave en la síntesis y reparación del ADN [244]. El rs9937 es un SNP sinónimo (Thr741Thr) cuyas implicaciones funcionales aún no están claras, pero que se ha relacionado previamente con la toxicidad de otros antineoplásicos [204]. Además, otros SNPs sinónimos se han relacionado previamente con alteraciones funcionales importantes, como es el caso de *ABCB1* [245].

Neurotoxicidad

La neurotoxicidad grado 2 ocurrió en el 4% de las pacientes tratadas con docetaxel. Es un porcentaje bajo si lo comparamos con paclitaxel, y ningún SNP fue seleccionado por el modelo de regresión *Elastic Net*. Aun así, si se obtuvo una asociación estadísticamente significativa por regresión logística multivariante con un SNP en *ERCC2*, rs13181 (Lys751Gln), en relación con el riesgo de neurotoxicidad en estas pacientes que también estuvo relacionado con la anemia y la neutropenia en nuestro grupo de pacientes. Como ya hemos comentado, *ERCC2* está implicado en los procesos de reparación del ADN por escisión de nucleótidos [235,236], teniendo los portadores de alelo variante en *ERCC2* rs13181 una menor capacidad de reparación del ADN [237]. Precisamente son estas pacientes, las portadoras de un alelo asociado una menor capacidad de reparación del ADN, las que presentan mayor riesgo de neuropatía por docetaxel. Como explicaremos más adelante, el estrés oxidativo se ha propuesto como uno de los mecanismos implicados en la neuropatía inducida por QT [246], lo que estaría en la línea de nuestros resultados que asocian una menor capacidad de reparación del ADN con un mayor riesgo de neuropatía, aunque el escaso número de pacientes con RAM en este grupo hace que estos resultados deban tomarse con precaución. Además, en este grupo de pacientes se han observado asociaciones entre distintas RAM y polimorfismos en varios genes implicados en la generación de EROs, reparación del ADN y la consiguiente respuesta antioxidante en pacientes tratadas con docetaxel, lo que abre nuevas vías de investigación hasta el momento inéditas [120].

Reacciones infusionales

El docetaxel produjo reacciones infusionales grado ≥ 2 en el 13,9% de las pacientes incluidas, cifra más baja que la registrada en los ensayos clínicos (20-40%) [247]. Para evitarlas

se administra de forma rutinaria profilaxis con antihistamínicos y corticoides previos a la infusión del fármaco. Aunque tradicionalmente las reacciones infusionales se han atribuido a los excipientes utilizados en la formulación, a día de hoy aún se desconoce si estas reacciones dependen del solvente, del taxano, o de ambos componentes. Tampoco se sabe a ciencia cierta el mecanismo por el cuál aparecen. Se piensa que pueden estar mediadas por la activación del complemento, liberación inespecífica de histamina, producción de óxido nítrico o bien por la liberación de citocinas [248].

El modelo predictivo *Elastic Net* seleccionó dos polimorfismos en *ABCC2* con mayor riesgo de sufrir reacciones infusionales causadas por docetaxel. El docetaxel es sustrato de varios transportadores de fármacos, entre ellos MRP2 (*multidrug resistance associated protein 2*), codificado por *ABCC2* [249]. Las reacciones infusionales fueron más frecuentes en los pacientes portadores de alelo variante para dos SNPs en *ABCC2* (rs17222723 y rs8187710). La presencia del alelo A, variante, en *ABCC2* rs8187710 se ha relacionado con menor actividad transportadora [250] y, por tanto, es plausible la acumulación del fármaco, aunque hay que tener en cuenta que la eliminación de docetaxel es principalmente por metabolismo oxidativo vía CYP3A y posterior eliminación fecal [47]. Este SNP en *ABCC2* se ha relacionado previamente con cardiotoxicidad por antraciclinas (alelo A mayor riesgo) [131] y mayor acumulación de lopinavir en monocitos [251].

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el docetaxel se metaboliza principalmente vía CYP3A4/5 [249] y la presencia en *CYP3A4* del alelo *1, el menos frecuente en población caucásica, se asocia con un mayor aclaramiento de docetaxel [90]. La frecuencia de reacciones infusionales fue mayor en los pacientes portadores de este alelo y se podría atribuir a un metabolismo acelerado del fármaco y/o a sus metabolitos. Además, al estar el docetaxel formulado con Tween 80 en todos los casos no es posible diferenciar la contribución de cada uno a la aparición de reacciones infusionales.

Un estudio anterior, asoció la presencia de CYP1B1*3 con un menor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a taxanos en pacientes con CM, aunque no analizaron SNPs en CYP3A4 ni CYP3A5 [252]. Además los CTC v.3 que fueron los utilizados en este trabajo distinguen perfectamente entre reacción de hipersensibilidad y reacción infusional, aunque en ocasiones tienden a mezclarse. En nuestro caso, analizamos las reacciones infusionales y no pudimos establecer ningún tipo de asociación entre éstas y CYP1B1*3.

Análisis por esquema de tratamiento con docetaxel

Se analizó por separado el grupo de pacientes con esquema TAC y el grupo con docetaxel c/21 días, acompañado o no de monoclonal. El grupo de pacientes con esquema TC no se pudo analizar debido al bajo número de pacientes.

39 pacientes recibieron el esquema TAC, constituido por docetaxel, doxorubicina y CFM. Al recibir estos antineoplásicos conjuntamente es difícil atribuir a uno u otro fármaco las RAMs más inespecíficas, como las hematológicas y las gastrointestinales. En el caso de las reacciones infusionales, al observarse en el momento de la administración, es fácil conocer el fármaco responsable y, por lo que respecta a la neuropatía, es una toxicidad típica de los taxanos.

Precisamente la neuropatía no se pudo analizar en este subgrupo por la baja casuística. Por lo que respecta a las reacciones hematológicas, los pacientes portadores de alelo variante en *NOS3* rs1799983, alelo relacionado con menor producción de óxido nítrico [231], presentaron neutropenia en menor proporción, tal y como se había observado en el análisis global de los pacientes con docetaxel de modo independiente del esquema. El resto de SNPs relacionados con neutropenia en el análisis global no se pudieron reproducir, probablemente por escasez de pacientes. Además, en este subgrupo se observó un mayor riesgo de neutropenia en las pacientes portadoras de alelo variante para los tres SNPs analizados de *ABCB1*. El alelo variante en *ABCB1* se relaciona con una menor actividad de la bomba y por tanto acumulación intracelular del fármaco [240]. Además, tanto docetaxel como doxorubicina son sustratos de la P-gp [78,87]. La posible relación de estos SNPs con la neutropenia en pacientes en tratamiento con TAC puede explicarse por un efecto aditivo de la acumulación de ambos fármacos o sus metabolitos, ya que ni en el análisis global de las pacientes tratadas con docetaxel, ni en el análisis global de las pacientes tratadas con doxorubicina estos SNPs resultaron asociados con la neutropenia ni la neutropenia febril.

Otras 49 pacientes recibieron docetaxel con/sin monoclonal. La casuística de la neutropenia no fue suficiente en este grupo como para llevar a cabo el análisis, tampoco la de la neuropatía. Pero este análisis sí se pudo hacer en el caso de la anemia, las toxicidades gastrointestinales (diarrea y mucositis), la EPP y las infusionales. Aunque no se pudieron reproducir los resultados del análisis global de las pacientes con docetaxel para las reacciones infusionales o la diarrea, posiblemente por el bajo número de pacientes, sí que se reprodujo la asociación entre *UGT* rs4124874 y la mucositis grado ≥ 2 , teniendo mayor riesgo de mucositis las pacientes con alelo variante para este SNP que, tal y como se ha comentado, está asociado con una menor expresión del enzima [241] y, por tanto, menor capacidad de detoxificación.

Además, en el modelo de regresión logística se encontró que las pacientes con alelos variantes en *CYP2C8* rs1058930 (*CYP2C8**4) y rs1934951 (un polimorfismo intrónico), presentaban un mayor riesgo de anemia, que bien podría estar relacionado con una mayor exposición a docetaxel, ya que los portadores de *CYP2C8**4 parecen tener menos actividad del enzima [146].

Toxicidad en pacientes tratadas con paclitaxel

El grupo de pacientes con **paclitaxel** estuvo constituido por 58 pacientes que recibieron paclitaxel semanal en monoterapia, acompañado de monoclonal o con doxorubicina liposómica. Las toxicidades más importantes de paclitaxel son las hematológicas y la neuropatía. Éstas, junto con las reacciones adversas gastrointestinales, fueron las más frecuentes en este grupo de pacientes. El bajo número con cada esquema de tratamiento no hizo posible el análisis de subgrupos.

El análisis de este grupo de pacientes identificó, independientemente del esquema, edad y presencia o no de enfermedad metastásica, un SNP en *UGT1A1* relacionado con las reacciones adversas gastrointestinales (diarrea y mucositis) y dos SNPs, uno en *ERCC2* y otro en *SOD2*, relacionados con la neurotoxicidad por paclitaxel.

Toxicidad gastrointestinal

Por lo que respecta a las reacciones adversas gastrointestinales, la diarrea y la mucositis ocurrieron en un 10,3% y un 8,6% de las pacientes, respectivamente, siendo las náuseas y los vómitos muy poco frecuentes. El análisis por *Elastic Net* seleccionó el genotipo variante CC en *UGT1A1* rs4124874 como predictor de la mucositis en pacientes tratadas con paclitaxel. Este mismo polimorfismo en la región promotora del gen, que supone una menor transcripción del mismo, fue también de mayor riesgo de mucositis en las pacientes tratadas con docetaxel [241]. Además, las pacientes con este genotipo también tuvieron mayor riesgo de diarrea.

De este modo, parece existir una relación entre las reacciones adversas gastrointestinales de los taxanos, tanto de docetaxel como paclitaxel, y este SNP en el promotor de *UGT1A1*. Las RAM gastrointestinales son frecuentes en los pacientes en tratamiento con taxanos, aunque no suelen ser graves. Independientemente de esto, es interesante que el mismo SNP en *UGT1A1* parezca estar relacionado con esta reacción

adversa, ya que esto apoyaría la teoría de que a raíz de la producción de EROs, los taxanos activan vías de señalización que inducen la expresión de genes de enzimas metabolizadores de fármacos implicados en la respuesta antioxidante, como es la UGT. Y más cuando ya se ha relacionado en algún trabajo la presencia de SNPs en UGT con el aclaramiento de los taxanos [121].

Neurotoxicidad

La *neuropatía* periférica es el principal efecto adverso de paclitaxel. Es una reacción adversa grave, con secuelas tanto a corto como a largo plazo y para la que no existe ningún tipo de profilaxis efectiva. En nuestra cohorte de pacientes, el 25,9% sufrió neuropatía grado ≥ 2 durante el tratamiento con paclitaxel.

El paclitaxel se metaboliza mayoritariamente vía CYP2C8 y CYP3A4/5 [83–85], por ello muchos trabajos se han centrado en el estudio de la asociación de variantes en estos genes y la neuropatía, habiéndose publicado resultados positivos [91,105,108,114]. Al igual que ha ocurrido en otros trabajos [252], nosotros no hemos podido reproducir la asociación previamente establecida en estos estudios entre CYP2C8*3 y CYP3A5*3 y el riesgo de neurotoxicidad por paclitaxel. Tal vez esto haya sido por falta de potencia estadística, debida al bajo número de pacientes disponibles en este grupo de tratamiento, a lo que se une la baja frecuencia de CYP3A5*1 obtenida (4,8%).

Aunque ningún SNP en estos genes fue seleccionado, el *Elastic Net* seleccionó varios polimorfismos en genes implicados en el estrés oxidativo, como *SOD2* y *ERCC1*, en relación con la neurotoxicidad por paclitaxel. Las proteínas ERCC intervienen en procesos de reparación del ADN, en concreto ERCC1 forma un heterodímero que actúa como una endonucleasa [253,254]. El polimorfismo *ERCC1* rs3212986 (Gln504Lys) está en la región 3' del gen y se ha relacionado con una menor eficiencia en la reparación del ADN [254,255]. En nuestro estudio, las pacientes portadoras del alelo T variante en este SNP, con menor capacidad reparadora de ADN, mostraron un mayor riesgo de neuropatía grado ≥ 2 que las pacientes con genotipo normal. Estos resultados son similares a los de un estudio previo en cáncer de ovario en el que las pacientes fueron tratadas con QT basada en docetaxel y platinos y se encontró una asociación entre la neurotoxicidad grado 3-4 y *ERCC1* rs3212986 (8,5% GG frente a 25,0% GT/TT, $p=0,019$) [94].

Por otro lado, la frecuencia de neuropatía fue mucho mayor en las pacientes portadoras del alelo normal T en *SOD2* rs4880 (Val16Ala). *SOD2* codifica para la manganeso superóxido dismutasa (MnSOD), un enzima antioxidante mitocondrial clave en la protección frente a las EROs y la peroxidación lipídica [206]. Se ha descrito que las células que expresan el alelo variante C tienen una actividad enzimática un 30-40% superior que las células con alelo T [256]. Así, las pacientes del estudio que presentan mayor riesgo de neuropatía son aquellas con un alelo relacionado con una menor actividad de la MnSOD y, por tanto, mayores niveles de estrés oxidativo.

Además de estos genes, otros implicados en el estrés oxidativo y la respuesta antioxidante se relacionaron con neurotoxicidad, como *NOS3*, *RRM1* y *UGT*. Se ha propuesto que el estrés oxidativo es uno de los mecanismos implicados en la neuropatía inducida por QT [246]. Los radicales libres, incluyendo el peróxido de hidrógeno, el radical superóxido, el nitroperóxido y el óxido nítrico, están implicados en las enfermedades neurodegenerativas. Esto se debe a que estas especies reaccionan muy fácilmente con los ácidos nucleicos, las proteínas y los lípidos. Pero, por otro lado, tienen una vida muy corta, ya que son eliminadas rápidamente por los sistemas antioxidantes, como la catalasa, la superóxido dismutasa o la glutatión peroxidasa [257]. Los sistemas de reparación de ADN también tienen un papel muy importante en la eliminación del daño causado por estrés oxidativo. Además, se ha observado en animales, que la administración de antioxidantes atenúa el dolor neuropático inducido por QT, mostrando el papel que el estrés oxidativo puede tener en la neurotoxicidad [257].

Si unimos los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con paclitaxel, a los resultados obtenidos en las pacientes en tratamiento con docetaxel, este trabajo apoyaría la teoría de que el estrés oxidativo está implicado en la neurotoxicidad por taxanos y abre una nueva línea de investigación. Además, hasta el momento, los trabajos que han analizado la influencia de genes implicados en la reparación del ADN y/o estrés oxidativo en pacientes con QT basada en taxanos siempre lo ha hecho en pacientes tratados concomitantemente con platinos, fármacos que también provocan neuropatía, y bajo la hipótesis de que las variaciones en genes de reparación / estrés estaban asociadas con el platino. En estos casos sí se han descrito asociaciones tanto con la eficacia como la toxicidad del tratamiento [85,94,112,175,176,235]. Pero en nuestro estudio las pacientes recibieron taxanos como únicos fármacos causales de neuropatía, siendo los antineoplásicos más comunes utilizados de forma concomitante doxorubicina y CFM en el caso de las pacientes con docetaxel, y doxorubicina liposomal, en el caso de las pacientes con paclitaxel.

Toxicidad en pacientes tratadas con doxorubicina

En total, 79 pacientes recibieron tratamiento con **doxorubicina** (39 con TAC y 40 con AC). En el análisis global de las toxicidades, tan solo se encontró un SNP relacionado independientemente de otras variables con la *mucositis*, resultando está más frecuente en las pacientes con genotipo variante para *ABCB1* rs2032582 que, como se ha descrito ya anteriormente, supone una menor actividad de la P-gp, y por tanto, mayor acumulación de fármaco [240].

Al analizar el subgrupo de pacientes con AC no se pudo replicar esta asociación, que tampoco se observó al analizar el subgrupo de pacientes con TAC. Es más, en el subgrupo de pacientes con AC tan solo se observó una asociación entre *anemia* y *ERCC1* rs11615 (Asn118Asn), en las que las pacientes con genotipo variante, asociado con una menor expresión del gen [235], presentaron anemia con mayor frecuencia. Pero este SNP no fue seleccionado por *Elastic Net*, con lo que los resultados son poco consistentes.

La administración conjunta en tiempo de dos o más fármacos, como es el caso de las pacientes con TAC, en tratamiento con docetaxel, doxorubicina y CFM, dificulta la atribución de las RAMs a uno u otro fármaco, y más cuando con toxicidades evaluadas se han observado con frecuencia con ambos fármacos por separado. En el análisis del subgrupo de pacientes con TAC observamos muchas similitudes con los resultados del análisis global de las pacientes con docetaxel, al contrario de lo que ocurre con el análisis de las pacientes con doxorubicina, lo que parece indicar que las asociaciones con variantes genéticas observadas en este subgrupo serían atribuibles con mayor probabilidad a genes implicados en la PK/PD de docetaxel.

Toxicidad en pacientes tratadas con epirubicina

Un grupo de 32 pacientes recibió tratamiento con **epirubicina**, todas con el esquema FEC, en el que la epirubicina se administra junto con 5FU y CFM. La RAM más grave de la epirubicina es la toxicidad cardíaca, aunque es muy poco frecuente [258] y no se produjo ningún caso en nuestra serie de pacientes. Las RAMs más frecuentes tanto de epirubicina como de 5FU y CFM son la mielosupresión y los trastornos gastrointestinales, junto con otras como las anomalías electrocardiográficas y la EPP en el caso de 5FU [45].

Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas son una importante y frecuente reacción adversa de las antraciclinas, que en este caso afectó al 37,5% de las pacientes y cuyo riesgo fue menor para las pacientes portadoras de alelo variante en *ABCB1* rs1045642, alelo relacionado con una menor actividad de la P-gp [240]. Además, el riesgo fue menor para las portadoras de alelo variante en *ABCC2* rs8187710, otro SNP en un transportador relacionado con menor actividad del mismo [250]. También se observó un mayor riesgo de vómitos en las pacientes con genotipo CC variante en *UGT* rs4124874, que está relacionado con una menor transcripción del gen y que ha sido una variante de riesgo asociada a diversas reacciones adversas de tipo gastrointestinal a lo largo de todo este estudio [241].

Dos SNPs en *CBR3* fueron seleccionados por varios métodos estadísticos en relación con la anemia grado ≥ 2 , que ocurrió en el 25% de las pacientes, y un SNP en *UGT1A9* en relación con la neutropenia, que se dio en el 21,9% de los casos.

Toxicidad hematológica

El riesgo de anemia fue mayor en las pacientes portadoras de alelo variante tanto en *CBR3* rs1056892 (Val244Met) como en rs8133052 (Cys4Tyr). El metabolismo de epirubicina es complejo, sufre reacciones de Fase I por carbonil reductasas (CBR) además de reacciones de conjugación por UGT [43]. Cabe destacar que estas dos variantes asociadas con mayor riesgo de anemia se han relacionado con una mayor actividad de CBR3 [133] y, por tanto, mayor producción de epirubicinol, metabolito que sigue presentando cierta actividad. Además, el genotipo relacionado con mayor actividad de CYP3A4 incrementó el riesgo de anemia, mientras que el genotipo relacionado con menor actividad de CYP3A5 lo redujo en el modelo predictivo generado. Con lo cual aquellas variantes relacionadas de un modo u otro con una mayor producción de epirubicinol fueron las que condicionaron un mayor riesgo de anemia en estas pacientes.

Tanto este metabolito como la epirubicina, sufren posteriores reacciones de glucuronidación por la UGT [43]. Precisamente, un SNP en *UGT1A*, el rs7586110 (-57T>G) fue seleccionado como predictor de la neutropenia grado ≥ 2 en pacientes con FEC, con mayor riesgo para las pacientes con genotipo variante. Este SNP está situado en la caja TATA del gen y conduce a una reducción del 70% de la actividad transcripcional del mismo. Además, está en desequilibrio de ligamiento con otro SNP en *UGT1A*, el rs11692021 (Trp208Arg, no incluido en este estudio), que confiere menor actividad catalítica al enzima [219]. Por tanto, el mayor

riesgo de neutropenia sería para aquellas pacientes con la variante relacionada con una menor capacidad de conjugación tanto del fármaco, como de su principal metabolito.

Respuesta patológica completa en pacientes en tratamiento neoadyuvante

Por último, se genotiparon 38 pacientes con tratamiento **neoadyuvante** con antraciclinas y taxanos en las que se determinó la RPC. La RPC es un marcador subrogado muy sólido en neoadyuvancia que se define como la ausencia de enfermedad residual (ypT0/cis ypN0). La erradicación del tumor tanto de la mama como de los ganglios linfáticos se ha relacionado con una mejor SLE y mejor SG [66,259]. En un metaanálisis de ensayos de tratamiento neoadyuvante en CM se encontró que esta asociación entre RPC y respuesta a largo plazo era más fuerte para las pacientes con CM triple negativo y aquellas con tumores HER2-enriched [66].

Se construyó un modelo predictivo con *Elastic Net* que seleccionó una serie de SNPs en *ABCB1*, *CYP2D6* y *ERCC2* como predictores de la RPC. Además, tal y como se había descrito previamente, la tasa de RPC fue distinta en función del subtipo molecular. Está descrito que la tasa de RPC alcanzada es menor en el caso de los tumores luminales (0 – 23%) y que aumenta en los subtipos más agresivos, estando alrededor del 32 – 65% en los HER2-enriched y del 45 – 56% en los basal-like [260]. En este trabajo encontramos que las pacientes HER2-enriched tenían mayor riesgo de alcanzar RPC, lo que concuerda con lo descrito previamente.

Por lo que respecta a los SNPs relacionados con RPC, en pacientes en tratamiento neoadyuvante que no han recibido QT previa y que, por lo tanto, no tienen resistencias adquiridas por exposiciones anteriores, observamos que el genotipo variante TT en *ABCB1* rs1128503 (1236C>T) fue seleccionado como predictor positivo de RPC. Tanto las antraciclinas como los taxanos son sustratos de la P-gp, codificada por *ABCB1* [82,124]. Este genotipo se ha relacionado con una menor actividad de la P-gp [240] y, por tanto, menor expulsión de fármaco de la célula, lo cual concuerda con una menor resistencia y probabilidad de respuesta. Del mismo modo que ser heterocigoto en rs2032582 fue seleccionado como factor predictor negativo de RPC. En trabajos anteriores, se ha relacionado la presencia de alelo variante en *ABCB1* rs1128503 (1236C>T) con un menor aclaramiento de docetaxel [82] y en un metanálisis se encontró que 1236C>T en *ABCB1* estaba relacionado con la respuesta en pacientes asiáticas en tratamiento con antraciclinas [129]. Además, otros estudios se han encontrado una mayor

tasa de respuesta al tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas en pacientes portadoras del alelo T en 3435T>C, así como el haplotipo 3435T-1236T-2677T [128].

CYP2D6 rs5030655 provoca un cambio en el marco de lectura que da como resultado una versión truncada, no funcional de *CYP2D6*, formando parte del haplotipo no funcional *CYP2D6**6 [261]. Portar la delección fue seleccionado por el *Elastic Net* como predictor de peor respuesta en las pacientes con tratamiento neoadyuvante. El 75% de estas pacientes recibieron tratamiento con base de CFM, un pro-fármaco que se activa en el hígado a los metabolitos activos 4-hidroxi-CFM y aldofosfamida (la forma tautomérica de 4-hidroxi-CFM) a través de metabolismo de Fase I por las enzimas del CYP450 [39]. Aunque *CYP2D6* en principio, no está implicado en el metabolismo de CFM, es una hipótesis que no se puede descartar, o bien que este SNP esté en desequilibrio de ligamiento con otros CYPs no analizados que si estén implicados en la activación de CFM.

Limitaciones

La recogida de datos clínicos de forma retrospectiva es la principal limitación de este estudio, por la variabilidad en el registro de datos en las historias clínicas entre los diferentes profesionales, excepto en el caso de los datos analíticos (hemoglobina, recuento de neutrófilos, etc.) que son datos puramente objetivos y estuvieron disponibles para cada ciclo analizado. A esto se une el tamaño muestral, que se limita a las pacientes que iniciaron QT basada en antraciclinas y taxanos en el HUPLF durante el periodo de estudio y que dieron su CI, además de la variabilidad de los esquemas de QT utilizados en la práctica clínica asistencial en el tratamiento del CM, que queda claramente reflejada en este trabajo.

Para salvar la limitación en el tamaño muestral se acudió a análisis más avanzados como *Elastic Net* [228], que es capaz de producir modelos predictivos con selección de variables aun cuando el conjunto de datos analizados presenta un mayor número de variables que de observaciones. Estos modelos permiten ir más allá de los métodos clásicos de regresión y la aplicación de correcciones posteriores clásicas, como el *False Discovery Rate* (FDR) [262] que, sobre todo cuando el tamaño muestral es limitado, pueden ser muy restrictivos. Es verdad que estas correcciones van a descartar falsos positivos, pero también es cierto que el aumento que se produce en los valores de p es muy probable que ocurra por la pérdida de potencia estadística inherente a cualquier corrección para comparaciones múltiples como el FDR [263,264], y que se puede salvar mediante otro tipo de aproximaciones estadísticas más

avanzadas. Así, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución de genotipos para las distintas toxicidades en cada uno de los grupos de tratamiento mediante diferentes aproximaciones estadísticas: análisis univariantes mediante la prueba de Ji-cuadrado y test de Fischer bilateral, regresión logística multivariante y el método avanzado de regresión *Elastic Net*, y se completó posteriormente con la regresión de Cox para el análisis de la dosis acumulada de fármaco hasta el desarrollo de toxicidad.

Así, hemos logrado identificar factores genéticos relacionados con la toxicidad de la QT en una cohorte de pacientes con CM de mama tratadas con esquemas de QT basados en antraciclinas y taxanos en las condiciones de utilización habituales de estos fármacos. La toxicidad de la QT es causa de la no administración de dosis plenas de fármaco y, tal y como hemos podido observar en los diversos análisis de asociación entre la dosis acumulada de fármaco hasta la aparición de RAM y las variantes genéticas seleccionadas, generalmente en las pacientes portadoras de alelos de riesgo estas toxicidades aparecen con dosis acumuladas bajas, es decir, a los pocos ciclos de tratamiento, lo que va a condicionar que estos cambios en los esquemas terapéuticos, de producirse, lo hagan en fases tempranas del tratamiento.

Además, también hemos identificado variantes genéticas relacionadas con la RPc en pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante con base de antraciclina y taxano, siendo esta una variable relacionada con la respuesta a largo plazo.

Por otro lado, en este estudio incluimos tanto SNPs en genes implicados en el transporte/metabolismo de los fármacos de estudio, como SNPs en otros mecanismos en los que están implicados, como el estrés oxidativo, la reparación del ADN y la respuesta antioxidante y encontramos asociaciones entre la toxicidad de los taxanos y polimorfismos en estos genes, consistiendo esto una novedad ya que no se habían establecido previamente estas asociaciones en esquemas de taxanos exentos de platinos, lo que abre una nueva vía de investigación que confirmar en estudios prospectivos con más pacientes.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

Conclusión principal

En pacientes con CM tratadas con QT basada en taxanos y antraciclinas se han podido establecer relaciones de asociación significativas entre la toxicidad del tratamiento y variantes genéticas específicas (SNPs). Además, en pacientes en tratamiento neoadyuvante se han establecido asociaciones entre ciertas variantes genéticas y la RPC.

Conclusiones específicas

En relación con el objetivo principal: *Analizar la asociación y potencial papel predictivo de variantes genéticas con el desarrollo de **toxicidad** en pacientes con CM tratadas con antraciclinas y taxanos:*

- En las pacientes en tratamiento con **taxanos**, la toxicidad atribuible a los mismos está asociada con SNPs en genes implicados en:
 - El **transporte** del fármaco (*ABCB1* - toxicidad gastrointestinal).
 - La **generación de EROs** (*NOS3* - mielosupresión), **reparación del ADN** (*ERCC1* y *ERCC2* - neuropatía; *RRM1* - toxicidad gastrointestinal) y **respuesta antioxidante** (*GSTM3* - mielosupresión y toxicidad gastrointestinal; *SOD2* - neuropatía; *RRM1* y *UGT1A1* - toxicidad gastrointestinal).
 - La implicación de este segundo grupo de genes en la toxicidad del tratamiento con taxanos aún no se había establecido en pacientes con esquemas de QT exentos de platinos.
- En las pacientes en tratamiento con **antraciclinas**, se han encontrado asociaciones entre la toxicidad atribuible a las mismas y SNPs de genes implicados en:

- El **metabolismo** (*CBR3* - mielosupresión; *UGT1A1* - toxicidad gastrointestinal)
- En el **transporte** del fármaco (*ABCB1* - toxicidad gastrointestinal).

En relación con el objetivo secundario: *Analizar la existencia de asociaciones entre variantes genéticas y la respuesta al tratamiento en el subgrupo de pacientes con tratamiento neoadyuvante:*

- En pacientes que reciben tratamiento **neoadyuvante**, SNPs en *ABCB1*, que codifica para la P-gp y se relaciona con la expulsión de los antineoplásicos fuera de la célula, se asociaron con mayor tasa de RPc en las pacientes con menor actividad de la bomba.

Por tanto, la PGt es una herramienta útil en la individualización del tratamiento de pacientes con CM que reciben QT basada en antraciclinas y taxanos que va a permitir la caracterización y selección de pacientes con diferente predisposición genética para sufrir toxicidad o diferente respuesta, lo cual influye positivamente en el éxito del tratamiento y la calidad de vida de las pacientes.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001;7(5):201-4.
2. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. 1991. *Qual Saf Health Care* 2004;13(2):145-51; discussion 151-2.
3. Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-López P, Limón-Ramírez R, Terol-García E. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *J Epidemiol Community Health* 2008;62(12):1022-9.
4. Poveda Andrés JL, Bosó Ribelles V. La personalización de la farmacoterapia. En: *Medicina Personalizada. Aspectos científicos, bioéticos y jurídicos*. Madrid: Fundación Salud 2000; 2014. p. 190.
5. Bank PC, Swen JJ, Guchelaar H-J. Pharmacogenetic biomarkers for predicting drug response. *Expert Rev Mol Diagn* 2014;14(6):723-35.
6. López Lavid C, García Cebrián A, Caloto MT. Estudios de investigación de resultados en salud: concepto, métodos y aplicaciones prácticas. En: *Monografía X. Farmaeconomía e investigación de resultados en la salud: Principios y práctica*. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2001. p. 26.
7. Thummel KE, Lin YS. Sources of interindividual variability. *Methods Mol Biol* 2014; 1113:363-415.
8. Belloso WHW, Redal MA. La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. *Med (Buenos Aires)* 2010;70(3):265-74.
9. Evans WE, Relling M V. Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics. *Science* (80-) 1999;286(5439):487-91.
10. European Medicines Agency (EMA), EMA. E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. En: *EMEA/CHMP/ICH/437986/2006*. 2007. p. 8.
11. Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem J* 2010;429(3):435-49.
12. Arnedo M, Baiget M, Jané F, et al. Aplicacions de la Farmacogenètica en la prevenció d'efectes adversos i en l'optimització i millora de l'aficàcia terapèutica. Barcelona: 2013.

13. Genoma España, Fundación OPTI. Farmacogenómica: Medicina Personalizada y Predictiva. Informe de Prospectiva Tecnológica Sectorial. Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/OPTI; 2009.
14. Huang RS, Ratain MJ. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of anticancer agents. *CA Cancer J Clin* 2010;59(1):42-55.
15. Deenen MJ, Cats A, Beijnen JH, Schellens JHM. Part 1: background, methodology, and clinical adoption of pharmacogenetics. *Oncologist* 2011;16(6):811-9.
16. Crews KR, Hicks JK, Pui C-H, Relling M V, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(4):467-75.
17. Relling M V, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(3):464-7.
18. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2014. 2014.
19. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Internet]. 2013;7. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
20. Goldman L, Schafer A. Breast Cancer and Benign Breast Disorders. En: Elsevier, editor. *Goldman's Cecil Medicine*. 2012. p. 1309-17.
21. Grupo de trabajo de la SEMFYC Genética Clínica y Enfermedades Raras, Comisión de Cáncer Hereditario de la Asociación Española de Genética Humana. Cáncer de mama y ovario hereditario. En: Guía de Referencia rápida sobre Cáncer Hereditario para Atención Primaria. p. 7.
22. Vich P, Brusint B, Alvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Diaz-García N, Redondo-Margüello E. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (I/V). *Semergen* 2014;40(6):326-33.
23. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, Brca S. Genetic Factors. En: Elsevier, editor. *Abeloff's Clinical Oncology, Fifth Edition*. 2014. p. 169-87.
24. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):283-98.
25. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Guía para el diagnóstico y el tratamiento del Cáncer de Mama en el Principado de Asturias. 2004.
26. Alvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Díaz García N, Robles Díaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). *Semergen* 2014;(xx).

-
27. Aibar L, Santalla A, Lopez-Criado MS, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2011;38(4):141-9.
 28. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. Cáncer de seno (mama): Tratamiento (PDQ®). Clasificación histopatológica del cáncer de mama [Internet]. 2014; Available from: http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/Page2#section_2.1
 29. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)* 2013;8(2):149-54.
 30. Dueñas García M, Sánchez Muñoz A, Sánchez Rovira P. Papel del oncólogo en el diagnóstico y seguimiento del cáncer. En: Dispublic SL, editor. Primer libro blanco de la oncología médica en España. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2007. p. 133-54.
 31. Bertucci F, Houlgatte R, Nguyen C, Viens P, Jordan BR, Birnbaum D. Gene expression profiling of cancer by use of DNA arrays: how far from the clinic? *Lancet Oncol* 2001;2(11):674-82.
 32. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
 33. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19):10869-74.
 34. Yu K, Lee CH, Tan PH, Tan P. Conservation of breast cancer molecular subtypes and transcriptional patterns of tumor progression across distinct ethnic populations. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5508-17.
 35. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling for molecular characterization of inflammatory breast cancer and prediction of response to chemotherapy. *Cancer Res* 2004;64(23):8558-65.
 36. Weigelt B, Hu Z, He X, et al. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res* 2005;65(20):9155-8.
 37. Jacquemier J, Boher J-M, Roche H, et al. Protein expression, survival and docetaxel benefit in node-positive breast cancer treated with adjuvant chemotherapy in the FNCLCC-PACS 01 randomized trial. *Breast Cancer Res* 2011;13(6): R109.
 38. Sabatier R, Gonçalves A, Bertucci F. Personalized medicine: Present and future of breast cancer management. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;

39. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. Citostáticos. Guía de Utilización. 2005.
40. Pfizer SL. Farmiblastina, Ficha técnica. 2008.
41. Janssen-Cilag Internacional. Caelyx, Ficha técnica. 2013.
42. TEVA Pharma BV. Myocet, Ficha técnica. 2013.
43. Pfizer SL. Farmorubicina, Ficha técnica. 2013.
44. Roche Pharma AG. Xeloda, Ficha técnica. 2013.
45. Accord Healthcare SLU. Fluorouracilo Accord, Ficha técnica. 2011.
46. Accord Healthcare SLU. Paclitaxel Accord, Ficha técnica. 2014.
47. Aventis Pharma SA. Taxotere, Ficha técnica. 2013.
48. Pierre Fabre Ibérica SA. Navelbine, Ficha técnica. 2012.
49. AstraZeneca Farmacéutica Spain SA. Nolvadex, Ficha técnica. 2013.
50. AstraZeneca Farmacéutica Spain SA. Faslodex, Fichas técnicas. 2009.
51. Novartis Farmacéutica SA. Femara, Ficha técnica. 2014.
52. AstraZeneca Farmacéutica Spain SA. Zoladex, Ficha técnica. 2008.
53. Roche Pharma AG. Herceptin, Ficha técnica. 2013.
54. Roche Pharma AG. Perjecta, Ficha técnica. 2013.
55. Roche Pharma AG. Avastin, Ficha técnica. 2014.
56. GlaxoSmithKline Pharmaceuticals. Tyverb, Ficha técnica. 2013.
57. EE.UU. IN del C de los IN de la S de. Cáncer de seno (mama): Tratamiento (PDQ®) Información sobre los estadios del cáncer de mama [Internet]. 2015 [citado 2001 may 20]; Available from: http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page3#_1139_toc
58. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001;93(13):979-89.
59. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet. 2005;365(9472):1687-717.
60. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93(9):684-90.

-
61. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7(12):991-6.
 62. De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D, et al. Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44-53.
 63. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
 64. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2672-85.
 65. Prowell TM, Pazdur R. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2438-41.
 66. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England)* 2014;384(9938):164-72.
 67. Berg C, Swain S. Results of Concomitantly Administered Chemoradiation for Locally Advanced Noninflammatory Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 1994;4(4):226-35.
 68. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JPA. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1285-91.
 69. Novartis Farmacéutica SA. Afinitor, Ficha técnica. 2014;
 70. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
 71. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
 72. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
 73. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
 74. Florez J. *Farmacología Humana*. 3o Edición. Barcelona: 1997.
 75. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
 76. Hertz DL, McLeod HL, Hoskins JM. Pharmacogenetics of breast cancer therapies. *Breast* 2009;18 Suppl 3: S59-63.

77. Olopade OI, Grushko T a, Nanda R, Huo D. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 2008;14(24):7988-99.
78. Tan S-H, Lee S-C, Goh B-C, Wong J. Pharmacogenetics in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14(24):8027-41.
79. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res* 2014; 6:135-47.
80. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Kalofonos HP, Chroni E. Paclitaxel plus carboplatin-induced peripheral neuropathy. A prospective clinical and electrophysiological study in patients suffering from solid malignancies. *J Neurol* 2005;252(12):1459-64.
81. De Iulius F, Salerno G, Taglieri L, Scarpa S. Are pharmacogenomic biomarkers an effective tool to predict taxane toxicity and outcome in breast cancer patients? Literature review. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(4):679-90.
82. Bosch TM, Huitema ADR, Doodeman VD, et al. Pharmacogenetic screening of CYP3A and ABCB1 in relation to population pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Cancer Res* 2006;12(19):5786-93.
83. Sissung TM, Mross K, Steinberg SM, et al. Association of ABCB1 genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy and neutropenia. *Eur J Cancer* 2006;42(17):2893-6.
84. Marsh S, Somlo G, Li X, et al. Pharmacogenetic analysis of paclitaxel transport and metabolism genes in breast cancer. *Pharmacogenomics J* 2007;7(5):362-5.
85. Marsh S, Paul J, King CR, Gifford G, McLeod HL, Brown R. Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome after platinum plus taxane chemotherapy in ovarian cancer: the Scottish Randomised Trial in Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4528-35.
86. Jabir RS, Naidu R, Annuar MABA, et al. Pharmacogenetics of taxanes: impact of gene polymorphisms of drug transporters on pharmacokinetics and toxicity. *Pharmacogenomics* 2012;13(16):1979-88.
87. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(4):414-7.
88. Hertz DL. Germline pharmacogenetics of paclitaxel for cancer treatment. *Pharmacogenomics* 2013;14(9):1065-84.
89. Gréen H, Söderkvist P, Rosenberg P, et al. Pharmacogenetic studies of Paclitaxel in the treatment of ovarian cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104(2):130-7.
90. Baker SD, Verweij J, Cusatis GA, et al. Pharmacogenetic pathway analysis of docetaxel elimination. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(2):155-63.

-
91. Leskelä S, Jara C, Leandro-García LJ, et al. Polymorphisms in cytochromes P450 2C8 and 3A5 are associated with paclitaxel neurotoxicity. *Pharmacogenomics J* 2011;11(2):121-9.
 92. Isla D, Sarries C, Rosell R, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004;15(8):1194-203.
 93. Kim H-J, Im S-A, Keam B, et al. ABCB1 polymorphism as prognostic factor in breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Sci* 2015;106(1):86-93.
 94. Kim HS, Kim M-K, Chung HH, et al. Genetic polymorphisms affecting clinical outcomes in epithelial ovarian cancer patients treated with taxanes and platinum compounds: a Korean population-based study. *Gynecol Oncol* 2009;113(2):264-9.
 95. Mir O, Alexandre J, Tran A, et al. Relationship between GSTP1 Ile(105)Val polymorphism and docetaxel-induced peripheral neuropathy: clinical evidence of a role of oxidative stress in taxane toxicity. *Ann Oncol* 2009;20(4):736-40.
 96. Sissung TM, Baum CE, Deeken J, et al. ABCB1 genetic variation influences the toxicity and clinical outcome of patients with androgen-independent prostate cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4543-9.
 97. Tran A, Jullien V, Alexandre J, et al. Pharmacokinetics and toxicity of docetaxel: role of CYP3A, MDR1, and GST polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79(6):570-80.
 98. Choi JR, Kim J-O, Kang DR, et al. Genetic Variations of Drug Transporters Can Influence on Drug Response in Patients Treated with Docetaxel Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2015;47(3):509-17.
 99. Narita S, Tsuchiya N, Yuasa T, et al. Outcome, clinical prognostic factors and genetic predictors of adverse reactions of intermittent combination chemotherapy with docetaxel, estramustine phosphate and carboplatin for castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2012;17(3):204-11.
 100. Tsai S-M, Lin C-Y, Wu S-H, et al. Side effects after docetaxel treatment in Taiwanese breast cancer patients with CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 gene polymorphisms. *Clin Chim Acta* 2009;404(2):160-5.
 101. Kim K, Ahn J-H, Kim S-B, et al. Prospective evaluation of the drug-metabolizing enzyme polymorphisms and toxicity profile of docetaxel in Korean patients with operable lymph node-positive breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(5):1221-7.
 102. Kiyotani K, Mushiroda T, Kubo M, Zembutsu H, Sugiyama Y, Nakamura Y. Association of genetic polymorphisms in SLCO1B3 and ABCC2 with docetaxel-induced leukopenia. *Cancer Sci* 2008;99(5):967-72.

103. Chang H, Rha SY, Jeung H-C, et al. Association of the ABCB1 3435C>T polymorphism and treatment outcomes in advanced gastric cancer patients treated with paclitaxel-based chemotherapy. *Oncol Rep* 2010;23(1):271-8.
104. Abraham JE, Guo Q, Dorling L, et al. Replication of genetic polymorphisms reported to be associated with taxane-related sensory neuropathy in patients with early breast cancer treated with Paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2014;20(9):2466-75.
105. Hertz DL, Roy S, Motsinger-Reif A, et al. CYP2C8*3 increases risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel. *Ann Oncol* 2013;24(6):1472-8.
106. Bergmann TK, Brasch-Andersen C, Gréen H, et al. Impact of ABCB1 variants on neutrophil depression: a pharmacogenomic study of paclitaxel in 92 women with ovarian cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;110(2):199-204.
107. Kirchheiner J, Meineke I, Fuhr U, Rodríguez-Antona C, Lebedeva E, Brockmöller J. Impact of genetic polymorphisms in CYP2C8 and rosiglitazone intake on the urinary excretion of dihydroxyeicosatrienoic acids. *Pharmacogenomics* 2008;9(3):277-88.
108. Hertz DL, Roy S, Jack J, et al. Genetic heterogeneity beyond CYP2C8*3 does not explain differential sensitivity to paclitaxel-induced neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(1):245-54.
109. Baker SD, Li J, ten Tije AJ, et al. Relationship of systemic exposure to unbound docetaxel and neutropenia. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(1):43-53.
110. Rudek MA, Sparreboom A, Garrett-Mayer ES, et al. Factors affecting pharmacokinetic variability following doxorubicin and docetaxel-based therapy. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1170-8.
111. Hertz DL, Motsinger-Reif AA, Drobish A, et al. CYP2C8*3 predicts benefit/risk profile in breast cancer patients receiving neoadjuvant paclitaxel. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134(1):401-10.
112. Grau JJ, Caballero M, Campayo M, et al. Gene single nucleotide polymorphism accumulation improves survival in advanced head and neck cancer patients treated with weekly paclitaxel. *Laryngoscope* 2009;119(8):1484-90.
113. Chang H, Rha SY, Jeung H-C, et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2009;20(2):272-7.
114. Gréen H, Söderkvist P, Rosenberg P, Horvath G, Peterson C. mdr-1 single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer tissue: G2677T/A correlates with response to paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;12(3 Pt 1):854-9.

-
115. Lévy P, Gligorov J, Antoine M, et al. Influence of ABCB1 polymorphisms and docetaxel pharmacokinetics on pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):421-8.
 116. Varbiro G, Veres B, Gallyas F, Sumegi B. Direct effect of Taxol on free radical formation and mitochondrial permeability transition. *Free Radic Biol Med* 2001;31(4):548-58.
 117. Pan Z, Avila A, Gollahon L. Paclitaxel induces apoptosis in breast cancer cells through different calcium--regulating mechanisms depending on external calcium conditions. *Int J Mol Sci* 2014;15(2):2672-94.
 118. Morel Y, Barouki R. Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J* 1999;342 Pt 3:481-96.
 119. Raza H, John A. 4-hydroxynonenal induces mitochondrial oxidative stress, apoptosis and expression of glutathione S-transferase A4-4 and cytochrome P450 2E1 in PC12 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;216(2):309-18.
 120. Edvardsen H, Brunsvig PF, Solvang H, et al. SNPs in genes coding for ROS metabolism and signalling in association with docetaxel clearance. *Pharmacogenomics J* 2010;10(6):513-23.
 121. Nieuweboer AJM, Smid M, de Graan A-JM, et al. Role of genetic variation in docetaxel-induced neutropenia and pharmacokinetics. *Pharmacogenomics J* 2015;
 122. Crozier J. Adjuvant chemotherapy in breast cancer: To use or not to use, the anthracyclines. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):529.
 123. González-Neira A. Pharmacogenetics of chemotherapy efficacy in breast cancer. *Pharmacogenomics* 2012;13(6):677-90.
 124. Jamieson D, Boddy A V. Pharmacogenetics of genes across the doxorubicin pathway. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7(10):1201-10.
 125. Lal S, Wong ZW, Sandanaraj E, et al. Influence of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients. *Cancer Sci* 2008;99(4):816-23.
 126. Ambrosone CB, Sweeney C, Coles BF, et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer Res* 2001;61(19):7130-5.
 127. Ji M, Tang J, Zhao J, Xu B, Qin J, Lu J. Polymorphisms in genes involved in drug detoxification and clinical outcomes of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in Chinese Han breast cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2012;13(5):264-71.
 128. Wu H, Kang H, Liu Y, et al. Roles of ABCB1 gene polymorphisms and haplotype in susceptibility to breast carcinoma risk and clinical outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(9):1449-62.

129. Zhou Z, Chen Q, Zuo D, Wang H, Hua Y, Cai Z. ABCB1 (rs1128503) polymorphism and response to chemotherapy in patients with malignant tumors-evidences from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(1):265-72.
130. Chaturvedi P, Tulsyan S, Agarwal G, et al. Influence of ABCB1 genetic variants in breast cancer treatment outcomes. *Cancer Epidemiol* 2013;37(5):754-61.
131. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112(24):3754-62.
132. Gregers J, Gréen H, Christensen IJ, et al. Polymorphisms in the ABCB1 gene and effect on outcome and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2015;15(4):372-9.
133. Fan L, Goh BB-C, Wong C-IC, et al. Genotype of human carbonyl reductase CBR3 correlates with doxorubicin disposition and toxicity. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(7):621-31.
134. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer* 2008;112(12):2789-95.
135. Cizmarikova M, Wagnerova M, Schonova L, et al. MDR1 (C3435T) polymorphism: relation to the risk of breast cancer and therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J* 2010;10(1):62-9.
136. Ikeda M, Tsuji D, Yamamoto K, et al. Relationship between ABCB1 gene polymorphisms and severe neutropenia in patients with breast cancer treated with doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy. *Drug Metab Pharmacokinet* 2015;30(2):149-53.
137. Bray J, Sludden J, Griffin MJ, et al. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. *Br J Cancer* 2010;102(6):1003-9.
138. Han J-Y, Lim H-S, Park YH, Lee SY, Lee JS. Integrated pharmacogenetic prediction of irinotecan pharmacokinetics and toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;63(1):115-20.
139. Cecchin E, D'Andrea M, Lonardi S, et al. A prospective validation pharmacogenomic study in the adjuvant setting of colorectal cancer patients treated with the 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX4) regimen. *Pharmacogenomics J* 2013;13(5):403-9.

-
140. Cha P-C, Mushiroda T, Zembutsu H, et al. Single nucleotide polymorphism in ABCG2 is associated with irinotecan-induced severe myelosuppression. *J Hum Genet* 2009;54(10):572-80.
 141. Blanco JG, Sun C-L, Landier W, et al. Anthracycline-Related Cardiomyopathy After Childhood Cancer: Role of Polymorphisms in Carbonyl Reductase Genes--A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;30(13):1415-21.
 142. Le Morvan V, Litière S, Laroche-Clary A, et al. Identification of SNPs associated with response of breast cancer patients to neoadjuvant chemotherapy in the EORTC-10994 randomized phase III trial. *Pharmacogenomics J* 2014;(April):1-6.
 143. Sissung TM, Danesi R, Price DK, et al. Association of the CYP1B1*3 allele with survival in patients with prostate cancer receiving docetaxel. *Mol Cancer Ther* 2008;7(1):19-26.
 144. Dai D, Zeldin DC, Blaisdell JA, et al. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics* 2001;11(7):597-607.
 145. Henningsson A, Marsh S, Loos WJ, et al. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2005;11(22):8097-104.
 146. Bahadur N, Leathart JBS, Mutch E, et al. CYP2C8 polymorphisms in Caucasians and their relationship with paclitaxel 6alpha-hydroxylase activity in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 2002;64(11):1579-89.
 147. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5187-93.
 148. Province MA, Goetz MP, Brauch H, et al. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(2):216-27.
 149. Margolin S, Lindh JD, Thorén L, et al. CYP2D6 and adjuvant tamoxifen: possible differences of outcome in pre- and post-menopausal patients. *Pharmacogenomics* 2013;14(6):613-22.
 150. Goetz MP, Suman VJ, Hoskin TL, et al. CYP2D6 Metabolism and Patient Outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial (ABCSG) 8. *Clin Cancer Res* 2012;19(2):500-7.
 151. Wennerholm A, Dandara C, Sayi J, et al. The African-specific CYP2D617 allele encodes an enzyme with changed substrate specificity. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(1):77-88.
 152. Gor PP, Su HI, Gray RJ, et al. Cyclophosphamide-metabolizing enzyme polymorphisms and survival outcomes after adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2010;12(3): R26.

153. Nakajima Y, Yoshitani T, Fukushima-Uesaka H, et al. Impact of the haplotype CYP3A4*16B harboring the Thr185Ser substitution on paclitaxel metabolism in Japanese patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(2):179-91.
154. Shao X, Guo Y, Xu X, et al. The CYP19 RS4646 polymorphism IS related to the prognosis of stage I-II and operable stage III breast cancer. *PLoS One* 2015;10(3): e0121535.
155. Wang L, Ellsworth K a, Moon I, et al. Functional genetic polymorphisms in the aromatase gene CYP19 vary the response of breast cancer patients to neoadjuvant therapy with aromatase inhibitors. *Cancer Res* 2010;70(1):319-28.
156. Fontein DBY, Houtsma D, Nortier JWR, et al. Germline variants in the CYP19A1 gene are related to specific adverse events in aromatase inhibitor users: a substudy of Dutch patients in the TEAM trial. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(3):599-606.
157. Zhang H, Li Y, Zhang H, Jin X. DPYD*5 gene mutation contributes to the reduced DPYD enzyme activity and chemotherapeutic toxicity of 5-FU: results from genotyping study on 75 gastric carcinoma and colon carcinoma patients. *Med Oncol* 2007;24(2):251-8.
158. Gentile G, Botticelli A, Lionetto L, et al. Genotype-phenotype correlations in 5-fluorouracil metabolism: a candidate DPYD haplotype to improve toxicity prediction. *Pharmacogenomics J* 2015;
159. Offer SM, Lee AM, Mattison LK, Fossum C, Wegner NJ, Diasio RB. A DPYD variant (Y186C) in individuals of african ancestry is associated with reduced DPD enzyme activity. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94(1):158-66.
160. Kleibl Z, Fidlerova J, Kleiblova P, et al. Influence of dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) coding sequence variants on the development of fluoropyrimidine-related toxicity in patients with high-grade toxicity and patients with excellent tolerance of fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Neoplasma* 2009;56(4):303-16.
161. Gross E, Busse B, Riemenschneider M, et al. Strong association of a common dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphism with fluoropyrimidine-related toxicity in cancer patients. *PLoS One* 2008;3(12): e4003.
162. Deenen MJ, Tol J, Burylo AM, et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(10):3455-68.
163. Falvella FS, Cheli S, Martinetti A, et al. DPD and UGT1A1 deficiency in colorectal cancer patients receiving triplet chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(3):581-8.
164. Offer SM, Fossum CC, Wegner NJ, Stuflessen 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.

-
165. Kristensen MH, Pedersen PL, Melsen G V, Ellehaug J, Mejer J. Variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase, methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes predict early toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *J Int Med Res* 38(3):870-83.
166. Schwab M, Zanger UM, Marx C, 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.
167. Sulzyc-Bielicka V, Bińczak-Kuleta A, Pioch W, et al. 5-Fluorouracil toxicity-attributable IVS14 + 1G > A mutation of the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in Polish colorectal cancer patients. *Pharmacol Reports* 2008;60(2):238-42.
168. van Kuilenburg ABP, Maring JG, Schalhorn A, et al. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in patients heterozygous for the IVS14+1G > A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27(6):692-8.
169. Amstutz U, Farese S, Aebi S, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variation and severe 5-fluorouracil toxicity: a haplotype assessment. *Pharmacogenomics* 2009;10(6):931-44.
170. Terrazzino S, Cargnin S, Del Re M, Danesi R, Canonico PL, Genazzani AA. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2013;14(11):1255-72.
171. Saif MW. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) polymorphism among Caucasian and non-Caucasian patients with 5-FU- and capecitabine-related toxicity using full sequencing of DPYD. *Cancer Genomics Proteomics* 10(2):89-92.
172. Cai X, Fang J-M, Xue P, 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: *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(8):1247-58.
173. Khrunin A V, Moisseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2010;10(1):54-61.
174. Tzvetkov M V, Behrens G, O'Brien VP, Hohloch K, Brockmüller J, Benöhr P. Pharmacogenetic analyses of cisplatin-induced nephrotoxicity indicate a renoprotective effect of ERCC1 polymorphisms. *Pharmacogenomics* 2011;12(10):1417-27.
175. Giovannetti E, Pacetti P, Reni M, et al. Association between DNA-repair polymorphisms and survival in pancreatic cancer patients treated with combination chemotherapy. *Pharmacogenomics* 2011;12(12):1641-52.

176. Biason P, Hattinger CM, Innocenti F, et al. Nucleotide excision repair gene variants and association with survival in osteosarcoma patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2012;12(6):476-83.
177. Thussbas C, Nahrig J, Streit S, et al. FGFR4 Arg388 allele is associated with resistance to adjuvant therapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3747-55.
178. Goričar K, Kovač V, Jazbec J, Zakotnik B, Lamovec J, Dolžan V. Genetic variability of DNA repair mechanisms and Glutathione-S-transferase genes influences treatment outcome in osteosarcoma. *Cancer Epidemiol* 2015;39(2):182-8.
179. Oliveira AL, Rodrigues FFO, Santos RE, et al. GSTT1, GSTM1, and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in locally advanced breast cancer. *Genet Mol Res* 2010;9(2):1045-53.
180. Zhang B-L, Sun T, Zhang B-N, et al. Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(2):199-204.
181. Romero A, Martín M, Oliva B, et al. Glutathione S-transferase P1 c.313A > G polymorphism could be useful in the prediction of doxorubicin response in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2012;23(7):1750-6.
182. Wessels JAM, de Vries-Bouwstra JK, Heijmans BT, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single-nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1087-95.
183. Sharma R, Hoskins JM, Rivory LP, et al. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and toxicity to capecitabine in advanced colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2008;14(3):817-25.
184. Loganayagam A, Arenas Hernandez M, Corrigan A, 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.
185. Robien K, Bigler J, Yasui Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genotypes and risk of acute graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(9):973-80.
186. Robien K, Schubert MM, Chay T, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genotypes modify oral mucositis severity following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(8):799-800.

-
187. Chiusolo P, Reddiconto G, Casorelli I, et al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann Oncol* 2002;13(12):1915-8.
 188. Xiao H, Xu J, Zhou X, et al. Associations between the genetic polymorphisms of MTHFR and outcomes of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5):728-33.
 189. Ongaro A, De Mattei M, Della Porta MG, et al. Gene polymorphisms in folate metabolizing enzymes in adult acute lymphoblastic leukemia: effects on methotrexate-related toxicity and survival. *Haematologica* 2009;94(10):1391-8.
 190. Suthandiram S, Gan G-G, Zain SM, et al. Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies. *Pharmacogenomics* 2014;15(11):1479-94.
 191. Plaza-Plaza JC, Aguilera M, Cañadas-Garre M, et al. Pharmacogenetic polymorphisms contributing to toxicity induced by methotrexate in the southern Spanish population with rheumatoid arthritis. *OMICS* 2012;16(11):589-95.
 192. Patiño-García A, Zalacaín M, Marrodán L, San-Julián M, Sierrasesúmaga L. Methotrexate in pediatric osteosarcoma: response and toxicity in relation to genetic polymorphisms and dihydrofolate reductase and reduced folate carrier 1 expression. *J Pediatr* 2009;154(5):688-93.
 193. Yanagimachi M, Goto H, Kaneko T, et al. Influence of pre-hydration and pharmacogenetics on plasma methotrexate concentration and renal dysfunction following high-dose methotrexate therapy. *Int J Hematol* 2013;98(6):702-7.
 194. Hagleitner MM, Coenen MJH, Aplenc R, et al. The role of the MTHFR 677C>T polymorphism in methotrexate-induced liver toxicity: a meta-analysis in patients with cancer. *Pharmacogenomics J* 2014;14(2):115-9.
 195. Spyridopoulou KP, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and their association with methotrexate toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22(2):117-33.
 196. Lee K-H, Chang HJ, Han S-W, et al. Pharmacogenetic analysis of adjuvant FOLFOX for Korean patients with colon cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(4):843-51.
 197. Henríquez-Hernández LA, Murias-Rosales A, González-Hernández A, de León AC, Díaz-Chico N, Fernández-Pérez L. Distribution of TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 gene polymorphisms in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Epidemiol* 2010;34(5):634-8.

198. Choi J-Y, Barlow WE, Albain KS, et al. Nitric oxide synthase variants and disease-free survival among treated and untreated breast cancer patients in a Southwest Oncology Group clinical trial. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5258-66.
199. Fagerholm R, Hofstetter B, Tommiska J, et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 NQO1*2 genotype (P187S) is a strong prognostic and predictive factor in breast cancer. *Nat Genet* 2008;40(7):844-53.
200. Chaturvedi P, Tulsyan S, Agarwal G, et al. Relationship of MTHFR and NQO1 Pharmacogenetics and Chemotherapy Clinical Outcomes in Breast Cancer Patients. *Biochem Genet* 2015;53(7-8):211-22.
201. Jamieson D, Cresti N, Bray J, et al. Two minor NQO1 and NQO2 alleles predict poor response of breast cancer patients to adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(12):808-19.
202. Geng R, Chen Z, Zhao X, et al. Oxidative stress-related genetic polymorphisms are associated with the prognosis of metastatic gastric cancer patients treated with epirubicin, oxaliplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy. *PLoS One* 2014;9(12):e116027.
203. Rha SY, Jeung HC, Choi YH, et al. An association between RRM1 haplotype and gemcitabine-induced neutropenia in breast cancer patients. *Oncologist* 2007;12(6):622-30.
204. Tanaka M, Javle M, Dong X, Eng C, Abbruzzese JL, Li D. Gemcitabine metabolic and transporter gene polymorphisms are associated with drug toxicity and efficacy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2010;116(22):5325-35.
205. Lee S-Y, Im S-A, Park YH, et al. Genetic polymorphisms of SLC28A3, SLC29A1 and RRM1 predict clinical outcome in patients with metastatic breast cancer receiving gemcitabine plus paclitaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* 2014;50(4):698-705.
206. Glynn S a, Boersma BJ, Howe TM, et al. A mitochondrial target sequence polymorphism in manganese superoxide dismutase predicts inferior survival in breast cancer patients treated with cyclophosphamide. *Clin Cancer Res* 2009;15(12):4165-73.
207. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. TP53 codon 72 polymorphism associated with prognosis in patients with advanced gastric cancer treated with paclitaxel and cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(2):355-60.
208. Sharma S, Das M, Kumar A, et al. Purine biosynthetic pathway genes and methotrexate response in rheumatoid arthritis patients among north Indians. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19(10):823-8.

-
209. Gao J, He Q, Hua D, Mao Y, Li Y, Shen L. Polymorphism of TS 3'-UTR predicts survival of Chinese advanced gastric cancer patients receiving first-line capecitabine plus paclitaxel. *Clin Transl Oncol* 2013;15(8):619-25.
210. Ulrich CM, Rankin C, Toriola AT, et al. Polymorphisms in folate-metabolizing enzymes and response to 5-fluorouracil among patients with stage II or III rectal cancer (INT-0144; SWOG 9304). *Cancer* 2014;120(21):3329-37.
211. Afzal S, Gusella M, Jensen SA, et al. The association of polymorphisms in 5-fluorouracil metabolism genes with outcome in adjuvant treatment of colorectal cancer. *Pharmacogenomics* 2011;12(9):1257-67.
212. Côté J-F, Kirzin S, Kramar A, et al. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan. *Clin Cancer Res* 2007;13(11):3269-75.
213. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1382-8.
214. Gagné J-F, Montminy V, Belanger P, Journault K, Gaucher G, Guillemette C. Common human UGT1A polymorphisms and the altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). *Mol Pharmacol* 2002;62(3):608-17.
215. Takano M, Kato M, Yoshikawa T, et al. Clinical significance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 for toxicities of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: a prospective multi-institutional study. *Oncology* 2009;76(5):315-21.
216. Onoue M, Terada T, Kobayashi M, et al. UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2009;14(2):136-42.
217. Han J-Y, Lim H-S, Shin ES, et al. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2237-44.
218. Jada SR, Lim R, Wong CI, et al. Role of UGT1A1*6, UGT1A1*28 and ABCG2 c.421C>A polymorphism in irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients. *Cancer Sci* 2007;98(9):1461-7.
219. Lankisch TO, Schulz C, Zwingers T, et al. Gilbert's Syndrome and irinotecan toxicity: combination with UDP-glucuronosyltransferase 1A7 variants increases risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(3):695-701.
220. Orlandi P, Fontana A, Fioravanti A, et al. VEGF-A polymorphisms predict progression-free survival among advanced castration-resistant prostate cancer patients treated with metronomic cyclophosphamide. *Br J Cancer* 2013;109(4):957-64.

221. Hansen TF, Garm Spindler K-L, Andersen RF, Lindebjerg J, Brandslund I, Jakobsen A. The predictive value of genetic variations in the vascular endothelial growth factor A gene in metastatic colorectal cancer. *Pharmacogenomics J* 2011;11(1):53-60.
222. Koutras AK, Kotoula V, Papadimitriou C, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and clinical outcome in patients with metastatic breast cancer treated with weekly docetaxel. *Pharmacogenomics J* 2013;14(3):248-55.
223. Wang L, Ji S, Cheng Z. Association between Polymorphisms in Vascular Endothelial Growth Factor Gene and Response to Chemotherapies in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(5): e0126619.
224. Caronia D, Patiño-García A, Milne RL, et al. Common variations in ERCC2 are associated with response to cisplatin chemotherapy and clinical outcome in osteosarcoma patients. *Pharmacogenomics J* 2009;9(5):347-53.
225. Sakano S, Hinoda Y, Sasaki M, et al. Nucleotide excision repair gene polymorphisms may predict acute toxicity in patients treated with chemoradiotherapy for bladder cancer. *Pharmacogenomics* 2010;11(10):1377-87.
226. Zhang L, Ma W, Li Y, Wu J, Shi GY. Pharmacogenetics of DNA repair gene polymorphisms in non-small-cell lung carcinoma patients on platinum-based chemotherapy. *Genet Mol Res* 2014;13(1):228-36.
227. Gonzalez-Haba E, García MI, Cortejoso L, et al. ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics* 2010;11(12):1715-23.
228. Zou H, Hastie T. Regularization and Variable Selection via the Elastic Net. *J R Stat Soc Ser B* 2005;67(2):301-20.
229. Gao X, Wang J, Wang W, Wang M, Zhang J. eNOS Genetic Polymorphisms and Cancer Risk: A Meta-Analysis and a Case-Control Study of Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(26): e972.
230. Miyamoto Y, Saito Y, Nakayama M, et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T-->C mutation associated with coronary spastic angina. *Hum Mol Genet* 2000;9(18):2629-37.
231. El-Din Bessa SS, Hamdy SM. Impact of nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphism on the development of end-stage renal disease in type 2 diabetic Egyptian patients. *Ren Fail* 2011;33(9):878-84.
232. Jiang X-Y, Chang F-H, Bai T-Y, Lv X-L, Wang M-J. Susceptibility of lung cancer with polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTM3, GSTT1 and GSTP1 genotypes in the population of Inner Mongolia region. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(13):5207-14.

-
233. Jaramillo-Rangel G, Ortega-Martínez M, Cerda-Flores RM, Barrera-Saldaña HA. Polymorphisms in GSTM1, GSTT1, GSTP1, and GSTM3 genes and breast cancer risk in northeastern Mexico. *Genet Mol Res* 2015;14(2):6465-71.
234. Teixeira D, Vargens D, Príncipe A, et al. High prevalence of the GSTM3*A/B polymorphism in sub-Saharan African populations. *Braz J Med Biol Res* 2010;43(7):677-80.
235. Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, et al. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics. *J Clin Oncol* 2009;27(21):3540-6.
236. Booton R, Ward T, Heighway J, et al. Xeroderma pigmentosum group D haplotype predicts for response, survival, and toxicity after platinum-based chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2006;106(11):2421-7.
237. Lunn RM, Helzlsouer KJ, Parshad R, et al. XPD polymorphisms: effects on DNA repair proficiency. *Carcinogenesis* 2000;21(4):551-5.
238. Choi JR, Kim J, Kang DR, et al. Genetic Variations of Drug Transporters Can Influence on Drug Response in Patients Treated with Docetaxel Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2014;1-9.
239. Ruiz Gómez MJ, Souviron Rodríguez A, Martínez Morillo M. La glicoproteína-P una bomba de membrana que representa una barrera a la quimioterapia de los pacientes con cáncer. *An Med Interna* 2002;19(9):477-85.
240. Llaudó I, Colom H, Giménez-Bonafé P, et al. Do drug transporter (ABCB1) SNPs and P-glycoprotein function influence cyclosporine and macrolides exposure in renal transplant patients? Results of the pharmacogenomic substudy within the symphony study. *Transpl Int* 2013;26(2):177-86.
241. Li Y, Buckley D, Wang S, Klaassen CD, Zhong X. Genetic polymorphisms in the TATA box and upstream phenobarbital-responsive enhancer module of the UGT1A1 promoter have combined effects on UDP-glucuronosyltransferase 1A1 transcription mediated by constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, or. *Drug Metab Dispos* 2009;37(9):1978-86.
242. Hu Z-Y, Yu Q, Pei Q, Guo C. Dose-dependent association between UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: low doses also increase risk. *Clin Cancer Res* 2010;16(15):3832-42.
243. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(17):1290-5.
244. Jørgensen CL, Ejlersen B, Bjerre KD, Balslev E, Nielsen DL, Nielsen K V. Gene aberrations of RRM1 and RRM2B and outcome of advanced breast cancer after treatment with docetaxel with or without gemcitabine. *BMC Cancer* 2013;13(1):541.

245. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim I-W, et al. A «silent» polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007;315(5811):525-8.
246. Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012;291(1-3):1-9.
247. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008;13(6):725-32.
248. Castro IJ, Pons Busom M, Ballesteros Cabanas GI, et al. [Study on the adverse reactions related to paclitaxel and docetaxel infusion]. *Farm Hosp* 2013;37(2):88-94.
249. Oshiro C, Marsh S, McLeod H, Carrillo MW, Klein T, Altman R. Taxane pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19(12):979-83.
250. Elens L, Tyteca D, Panin N, et al. Functional defect caused by the 4544G>A SNP in ABCC2: potential impact for drug cellular disposition. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(12):884-93.
251. Elens L, Yombi J-C, Lison D, Wallemacq P, Vandercam B, Haufroid V. Association between ABCC2 polymorphism and lopinavir accumulation in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients. *Pharmacogenomics* 2009;10(10):1589-97.
252. Rizzo R, Spaggiari F, Indelli M, et al. Association of CYP1B1 with hypersensitivity induced by Taxane therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(2):593-8.
253. Cortejoso L, García MI, García-Alfonso P, et al. Differential toxicity biomarkers for irinotecan- and oxaliplatin-containing chemotherapy in colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(6):1463-72.
254. Lu X, Liu Y, Yu T, et al. ERCC1 and ERCC2 haplotype modulates induced BPDE-DNA adducts in primary cultured lymphocytes. *PLoS One* 2013;8(4): e60006.
255. Marsh S. Pharmacogenomics of taxane/platinum therapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19 Suppl 2(December): S30-4.
256. Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C, Capanec C, Pessayre D, Degoul F. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics* 2003;13(3):145-57.
257. Kim HK, Zhang YP, Gwak YS, Abdi S. Phenyl N-tert-butyl nitron, a free radical scavenger, reduces mechanical allodynia in chemotherapy-induced neuropathic pain in rats. *Anesthesiology* 2010;112(2):432-9.
258. Koitabashi N, Ohyama Y, Tateno R, et al. Reversible Cardiomyopathy After Epirubicin Administration. 2015;466-8.
259. European Medicines Agency. The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies. 2014.

-
260. Wang-Lopez Q, Chalabi N, Abrial C, et al. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(1):88-104.
261. Gaedigk A, Gotschall RR, Forbes NS, Simon SD, Kearns GL, Leeder JS. Optimization of cytochrome P4502D6 (CYP2D6) phenotype assignment using a genotyping algorithm based on allele frequency data. *Pharmacogenetics* 1999;9(6):669-82.
262. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B* 1995;57(1):289-300.
263. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990;1(1):43-6.
264. Carvajal-Rodríguez A, de Uña-Alvarez J, Rolán-Alvarez E. A new multitest correction (SGoF) that increases its statistical power when increasing the number of tests. *BMC Bioinformatics* 2009;10(1):209.

ANEXOS

ANEXO 1. ESCALA DE KARNOFSKY Y ESCALA DE LA ECOG (EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP).

Escala de Karnofsky	
100	El enfermo presenta una actividad normal.
90	Tienen una actividad normal, pero presenta algunos signos o síntomas.
80	Presentan una actividad normal, pero con esfuerzo.
70	Se cuida por sí solo, pero no puede llevar una actividad normal.
60	Necesita asistencia ocasional, pero en general se basta por sí mismo.
50	Necesita asistencia médica frecuente.
40	Necesita asistencia especial y se levanta de la cama ocasionalmente.
30	Incapacidad grave: necesita hospitalización.
20	Enfermedad muy grave: hospitalización con tratamiento de sostén.
10	Moribundo.

Escala de la ECOG	
1	Sintomático; pero con capacidad para realizar su trabajo y ocupaciones diarias.
2	Necesidad de estar un tiempo encamado < 50% del día.
3	Necesidad de encamamiento > 50% del día.
4	Incapacidad grave. Encamamiento permanente.

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN TNM DEL CM.

Clasificación TNM del CM [57].	
Tumor primario (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
Tis (CDIS)	CDIS = carcinoma ductal in situ
Tis (CLIS)	CLIS = carcinoma lobulillar in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque aún se debería señalar la presencia de la enfermedad de Paget.
T1	El tumor mide ≤20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide >1 mm, pero ≤5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide >5 mm, pero ≤10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide >10 mm, pero ≤20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide >20 mm, pero ≤50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos).c
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos: T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Clasificación Clínica	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, extirpación previa).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis ipsilateral móvil de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares.
N2	Metástasis ipsilateral de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares clínicamente fijos o apelmazados.
	O
	Metástasis en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectada clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis en los ganglios linfáticos axilares clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectada clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis clínicamente manifiesta en los ganglios linfáticos axilares de grado I o II.
N3	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (grado III axilar) con compromiso de los ganglios linfáticos axilares de grado I o II.
	O
	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales internos detectada clínicamente con metástasis manifiesta en los ganglios linfáticos axilares de grado I o II.
	O
	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con compromiso axilar o mamario interno de ganglios linfáticos o sin este.
N3a	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares.
N3c	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
Clasificación Patológica (pN)	
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, extirpación previa o

	ausencia de esta para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en los ganglios linfáticos regionales por medios histológicos. Nota: las CTA se definen como pequeños grupos de células $\leq 0,2$ mm, de células tumorales simples o una aglomeración de < 200 células en una sección transversal simple. Las CTA se pueden ubicar mediante pruebas histológicas de rutina o métodos IHQ. Los ganglios que solo contienen CTA se excluyen del recuento total de ganglios positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de ganglios evaluados.
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional en los ganglios linfáticos regionales, CTA negativas.
pN0(i+)	Células malignas en uno o varios ganglios linfáticos regionales ≤ 0.2 mm (detectadas mediante H&E o IHQ, incluso CTA).
pN0(mol-)	Histológicamente, no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se detectó metástasis en los ganglios linfáticos regionales mediante pruebas histológicas o IHQ.
pN1	Micrometástasis. O Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares. O Metástasis en ganglios mamaros internos con metástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN1mi	Micrometástasis ($>0,2$ mm o >200 células, pero ninguna $>2,0$ mm).
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $>2,0$ mm.
pN1b	Metástasis en los ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares. O Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectada clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en los ganglios linfáticos mamaros internos detectada clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares. O Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar). O Metástasis en los ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectada clínicamente en presencia de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II. O Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN3a	Metástasis en los ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares. Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $>2,0$ mm). O Metástasis en los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamaros internos detectada clínicamente en presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares de ≥ 1 ganglio linfático axilar positivo. O Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
Postratamiento ypN	
-El postratamiento yp "N" se debería evaluar como método clínico (pretratamiento) "N" arriba. El modificador "sn" solo se usa si una evaluación de un ganglio linfático se llevó a cabo luego del tratamiento. Se asume que la	

evaluación del ganglio axilar fue mediante DGA.

–Se usará la clasificación X (ypNX) si no se lleva a cabo el postratamiento yp SN ni DGA.

–Las categorías N son las mismas que se usan para la pN.

Metástasis a distancia (M)

M0	No hay prueba clínica ni radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica ni radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares que no son regionales de ≤ 0.2 mm en pacientes sin signos ni síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que es $>0,2$ mm.

Estadio anatómico / Grupos pronósticos. (Adaptada de [57])

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: FARMACOGENÉTICA DEL CÁNCER DE MAMA: INFLUENCIA DE LAS VARIACIONES GENÉTICAS EN LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SISTÉMICO.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Joaquín Montalar Salcedo.

CENTRO: Hospital Universitario La Fe.

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a Ud. para informarle sobre un estudio de investigación, aprobado por el Comité Ético Asistencial, en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es tan sólo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no participar en este estudio.

Para ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO¹

A pesar de que los tratamientos disponibles para el cáncer están mejorando rápidamente, a menudo se ven obstaculizados por la aparición de resistencias y efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Existe una gran variabilidad en la respuesta y la toxicidad al tratamiento anticanceroso entre pacientes con las mismas características clínicas y patológicas. La mayoría de los fármacos contra el cáncer tienen un estrecho margen de dosis (por debajo de las cuales no son eficaces y por encima de las mismas son tóxicos) y la administración de una misma dosis puede dar lugar a una amplia gama de efectos secundarios, así como a una eficacia antitumoral diferente.

En la actualidad, se cree que estas variaciones individuales son consecuencia de la variabilidad genética de cada persona y por tanto, el análisis genético puede ayudar a establecer una terapia personalizada, con mayores garantías de eficacia y seguridad.

Se conocen en la actualidad algunos genes especialmente implicados en la eficacia del tratamiento antineoplásico, tales como: a) el gen que codifica la glucoproteína-P y que confiere resistencia a múltiples fármacos (ABCB1/MDR1) así como otros genes implicados en el transporte de los fármacos en el organismo (ABCC2/MRP2, SLC01B1); b) los genes implicados en la inactivación del fármaco en el organismo tales como el sistema de citocromos P450, especialmente el CYP2D6, CYP3A5, SULT1A1 y los genes UGT codifican las enzimas UDP-glucuronosil transferasa y; c) genes que codifican proteínas implicadas en la forma en que actúa el fármaco. Estos son algunos de los genes más representativos, pero si usted lo desea, se le puede ofrecer la relación de los aproximadamente cuarenta genes que será motivo del estudio.

Objetivo del estudio

Realizar análisis de aquellos genes especialmente implicados en la respuesta de los medicamentos antineoplásicos, con el fin de establecer una relación entre las variantes genéticas y la eficacia y seguridad en el uso de estos medicamentos en el tratamiento antineoplásico.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

Su participación supone dar una parte de una de las muestras de sangre que se le van a extraer de forma rutinaria para el seguimiento de su evolución por parte de su médico. Por tanto no implica para usted ninguna extracción adicional a las que de forma normal se le iba a someter. Con esa pequeña cantidad de sangre se realizará el análisis genético de aquellos genes que están especialmente implicados en la eficacia del tratamiento inmunosupresor. El riesgo de su participación, es el mismo que el existente al realizar un análisis de sangre habitual.

Beneficios del estudio

Usted no es probable que se beneficie directamente de los resultados de este estudio, pero éstos pueden contribuir a mejorar la eficacia y seguridad de las futuras pautas terapéuticas en pacientes oncológicos.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

La participación en este estudio no afectará a su tratamiento que vaya a recibir.

6. CONFIDENCIALIDAD Y TRATAMIENTO DE DATOS

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual se deberá dirigir a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio / colaboradores podrán relacionar dichos datos con Usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones², en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio / colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente en nuestro país.

Los resultados del estudio genético serán guardados en una base de datos, cuyo titular será el Jefe del Servicio de Farmacia (Dr. J. L. Poveda).

Destino final de las muestras

El material biológico sobrante del estudio, será conservado durante un periodo no superior a seis años, transcurridos los cuales éste será destruido o bien conservado y custodiado por las instituciones públicas, sin ánimo de lucro. En este último caso, las muestras serán codificadas con el fin de que sus datos personales queden completamente desvinculados de los datos experimentales y finalmente, las muestras almacenadas. En el caso que usted explícitamente lo desee, su muestra será destruida después de la obtención de los resultados analíticos o al finalizar el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: FARMACOGENÉTICA DEL CÁNCER DE MAMA:
INFLUENCIA DE LAS VARIACIONES GENÉTICAS EN LA EFECTIVIDAD Y
SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SISTÉMICO.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Joaquín Montalar Salcedo.

Yo,.....,

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del participante:

ANEXO 4. GRADO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO (SISTEMA MILLER Y PAYNE).

En el tumor primario

Grado 1	No disminución de la celularidad global. Cambios mínimos en células individuales.
Grado 2	Disminución ligera de celularidad tumoral (menos del 30%)
Grado 3	Disminución de la celularidad tumoral entre un 30-90%.
Grado 4	Marcada disminución de celularidad tumoral con sólo pequeños grupos de células tumorales residuales, o, numerosas células aisladas dispersas. Disminución global de la celularidad del 90%.
Grado 5	No se identifican células tumorales en la localización tumoral previa constituida por estroma fibroelástico con macrófagos. Puede observarse carcinoma ductal "in situ" residual.

En los ganglios axilares

A	Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia.
B	Ganglios linfáticos positivos, sin cambios atribuibles a quimioterapia.
C	Ganglios linfáticos positivos pero con evidencia de respuesta parcial.
D	Ganglios linfáticos negativos con cambios postquimioterapia.

ANEXO 5. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS ACONTECIDAS SEGÚN LA ESCALA CTCAE V4.0 DEL NCI.

Término CTCAE	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Gastrointestinal					
<i>Diarrea</i>	↑ < 4 deposiciones/día sobre basal; ↑ leve del rendimiento de la ostomía en comparación con el basal	↑ 4 - 6 deposiciones/día sobre el basal; ↑ moderado del rendimiento de la ostomía en comparación con el basal	↑ ≥ 7 deposiciones/día sobre basal; ↑ severo rendimiento ostomía comparado con basal; indicada hospitalización; limita AVD para autocuidado	Amenaza la vida; Necesaria intervención urgente	Muerte
<i>Mucositis</i>	Asintomática o síntomas leves; no indicada intervención.	Dolor moderado; No interfiere con la ingesta oral; indicada dieta modificada.	Dolor severo; interfiere con la ingesta oral.	Amenaza la vida; Necesaria intervención urgente	Muerte
<i>Nauseas</i>	Pérdida de apetito sin interferir con los hábitos de alimentación.	↓ de la ingesta oral sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición.	Ingesta oral calórica o de fluidos inadecuada; Indicada sonda de alimentación, nutrición parenteral u hospitalización.	-	-
<i>Vómitos</i>	1 - 2 episodios (separados en 5 minutos) en 24 hrs	3 - 5 episodios (separados en 5 minutos) en 24 hrs	≥ 6 episodios (separados en 5 minutos) en 24 hrs; Indicada sonda de alimentación, nutrición parenteral u hospitalización.	Amenaza la vida; Necesaria intervención urgente	Muerte
Generales y lugar administración					
<i>Reacciones infusionales</i>	Reacción moderada transitoria; No indicada la interrupción de la infusión; no indicada intervención.	Indicada interrupción administración pero responde rápidamente al tratamiento sintomático (antihistamínicos, AINEs, fluidos intravenosos). Indicada medicación profiláctica durante ≤24h.	Prolongada (no responde rápidamente a la medicación y/o interrupción de la administración); recurrencia de síntomas después de mejoría inicial; indicada hospitalización.	Amenaza la vida; Necesaria intervención urgente	Muerte
Análíticos					
↑ALT	>SLN - 3,0 x SLN	>3,0 - 5,0 x SLN	>5,0 - 20,0 x SLN	>20,0 x SLN	-

Término CTCAE	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
\uparrow AST	>SLN - 3,0 x SLN	>3,0 - 5,0 x SLN	>5,0 - 20,0 x SLN	>20,0 x SLN	-
\uparrow Creatinina	>1 - 1.5 x basal; >SLN - 1.5 x SLN	>1.5 - 3.0 x basal; >1.5 - 3.0 x SLN	>3.0 basal; >3.0 - 6.0 x SLN	>6.0 x SLN	-
Neutropenia	<ILN - 1500/mm ³	<1500 - 1000/mm ³	<1000 - 500/mm ³	<500/mm ³	-
Plaquetopenia	<ILN - 75000/mm ³	<75000 - 50000/mm ³	<50000 - 25,000/mm ³	<25000/mm ³	-
Sangre y sist. linfático					
Anemia	Hb <ILN - 10,0 g/dL	Hb <10,0 - 8,0 g/dL	Hb <8,0 g/dL	Amenaza la vida; Necesaria intervención urgente	Muerte
Sistema nervioso					
Neuropatía periférica	Asintomática; Parestesia; pérdida de reflejos.	Sintomatología moderada; limita AVD instrumentales.	Síntomas severos; limita AVD de autocuidado.	Amenaza la vida; Necesaria intervención urgente	Muerte
Piel y tejido subcutáneo					
Onicosis	Separación asintomática de la uña del lecho ungueal o pérdida de la uña.	Separación sintomática de la uña del lecho ungueal o pérdida de la uña; limita AVD instrumentales.	-	-	-
EPP	Cambios mínimos en la piel o dermatitis (por ejemplo, eritema, edema o hiperqueratosis) sin dolor.	Cambios en la piel (descamación, ampollas, sangrado, edemas o hiperqueratosis) con dolor; limitan AVD instrumentales.	Cambios severos en la piel (descamación, ampollas, sangrado, edemas o hiperqueratosis) con dolor; limitan AVD instrumentales y autocuidado.	-	-
ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AVD: actividades para la vida diaria; CTAE: Common terminology for adverse events; EPP: eritrodisestesia palmo-plantar; Hb: Hemoglobina; ILN: inferior al límite de normalidad; SLN: superior al límite de normalidad. Tabla adaptada de [75].					