



Revisión

Influencia de los polimorfismos del gen *UGT1A1* en el tratamiento con sacituzumab govitecan. Revisión narrativa

Eva María Legido Perdices^{a,*}, Fernando do Pazo Oubiña^b, Elena Prado Mel^c, Marta Miarons^d, Betel Del Rosario García^e y Fernando Gutiérrez Nicolás^e

^a Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Arnau de Vilanova-Llíria, Valencia, España

^b Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Son Espases, Palma, España

^c Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^d Servicio de Farmacia Hospitalaria, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona, España

^e Unidad de Investigación, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna (Santa Cruz de Tenerife), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2024

Aceptado el 21 de febrero de 2025

On-line el xxxx

Palabras clave:

Sacituzumab govitecan

Cáncer de mama triple negativo

Polimorfismos *UGT1A1*

Toxicidad

Anticuerpo conjugado

R E S U M E N

Objetivo: sacituzumab govitecan es una terapia antineoplásica compuesta por un anticuerpo monoclonal dirigido al antígeno Trop2, conjugado con SN-38, un metabolito activo de irinotecán que inhibe la topoisomerasa I. Está indicado para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo metastásico en pacientes que han recibido al menos 2 líneas de tratamiento previas, con al menos una en contexto metastásico. El SN-38 se elimina mediante glucuronización mediada por las enzimas uridindifosfato-glucuronosiltransferasas-1A1 (*UGT1A1*), presentes en el hígado. Mutaciones en el gen *UGT1A1* disminuyen la expresión de estas enzimas, lo que eleva la concentración de SN-38 y, en consecuencia, se incrementa la toxicidad del fármaco, especialmente en forma de neutropenia y diarrea. Este estudio tiene como objetivo analizar la relación entre los polimorfismos del gen *UGT1A1* y la toxicidad asociada al tratamiento con sacituzumab govitecan, además de revisar la utilidad del cribado genético previo al inicio de la terapia.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica no sistemática sobre el impacto de los polimorfismos del gen *UGT1A1* en la seguridad del tratamiento con sacituzumab govitecan en pacientes con cáncer de mama triple negativo. La búsqueda incluyó fuentes bibliográficas primarias, secundarias y comunicaciones de congresos de oncología.

Resultados: las pacientes tratadas con sacituzumab govitecan con el genotipo mutado *UGT1A1**28/*28 tienen una mayor probabilidad de padecer efectos adversos hematológicos de grado ≥ 3 : neutropenia (incidencia aproximada del 60% respecto al 40% de los genotipos 1/*1 y 1/*28), neutropenia febril (18% homocigotos vs. 5% heterocigotos y 3% *wild-type*), anemia grado ≥ 3 (15% vs. 6% y 4%, respectivamente); así como diarrea grado ≥ 3 (24% vs. 13% y 6%, respectivamente). Además, las tasas de discontinuación de tratamiento son mayores en individuos *28/*28 (6% respecto al 1% heterocigotos y 2% *wild-type*).

Conclusiones: las pacientes homocigotas para el alelo *UGT1A1**28 presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar efectos adversos graves. A pesar de la relación evidente entre los polimorfismos *UGT1A1* y la toxicidad de sacituzumab govitecan, la revisión sugiere que no hay consenso suficiente sobre la necesidad de realizar un cribado genético sistemático. Sin embargo, los hallazgos indican que este tipo de cribado podría ser útil para la identificación de pacientes en riesgo y personalizar la terapia con sacituzumab govitecan.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: legido_eva@gva.es (E. M. Legido Perdices).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.02.009>

1130-6343/© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Influence of the *UGT1A1* gene polymorphism on treatment with sacituzumab govitecan. Narrative review

A B S T R A C T

Keywords:

Sacituzumab govitecan
Triple-negative breast cancer
UGT1A1 polymorphisms
Toxicity
Conjugated antibody

Objective: Sacituzumab govitecan is an antineoplastic therapy composed of a monoclonal antibody directed to the Trop2 antigen, conjugated to SN-38, an active metabolite of irinotecan that inhibits topoisomerase I. It is indicated for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer in patients who have received at least two prior lines of treatment, with at least one in the metastatic context. SN-38 is eliminated by glucuronidation mediated by uridine diphosphate-glucuronosyltransferase-1A1 (*UGT1A1*) enzymes, present in the liver. Mutations in the *UGT1A1* gene decrease the expression of these enzymes, which increases the concentration of SN-38 and, consequently, increases the toxicity of the drug, especially in the form of neutropenia and diarrhea. This study aims to analyze the relationship between *UGT1A1* gene polymorphisms and toxicity associated with treatment with sacituzumab govitecan, in addition to reviewing the usefulness of genetic screening prior to starting therapy.

Methods: A non-systematic literature review was conducted on the impact of *UGT1A1* gene polymorphisms on the safety of sacituzumab govitecan treatment in patients with triple-negative breast cancer. The search included primary and secondary literature sources and communications from oncology conferences.

Results: Patients treated with sacituzumab govitecan with the *UGT1A1**28/*28 mutated genotype are more likely to experience grade more than 3 hematologic adverse events: neutropenia (approximate incidence of 60% compared to 40% for 1/*1 and 1/*28 genotypes), febrile neutropenia (18% homozygotes vs. 5% heterozygotes and 3% wild-type), grade more than 3 anemia (15% vs. 6% and 4%, respectively); as well as grade more than 3 diarrhea (24% vs. 13% and 6%, respectively). Additionally, treatment discontinuation rates are higher in *28/*28 individuals (6% compared to 1% heterozygotes and 2% wild-type).

Conclusions: Patients homozygous for the *UGT1A1**28 allele are at significantly increased risk of developing serious adverse events. Despite the clear relationship between *UGT1A1* polymorphisms and sacituzumab-govitecan toxicity, the review suggests that there is insufficient consensus on the need for systematic genetic screening. However, the findings indicate that such screening could be useful for identifying patients at risk and personalizing sacituzumab govitecan therapy.

© 2025 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de mama (CM) representa casi el 30% de todos los tumores diagnosticados en mujeres, lo que lo convierte en el tumor más frecuente en la población femenina¹. Se trata de un conjunto de enfermedades neoplásicas con diferentes características moleculares. Entre ellas, el cáncer de mama triple negativo (CMTN) constituye entre el 15 y 20% de los casos². Este subtipo se asocia a un peor pronóstico, en comparación con el resto de las neoplasias de mama, y se caracteriza molecularmente por la ausencia de expresión de receptores estrogénicos (RE), progestágenos (RP) y factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) en las células tumorales, lo que limita las opciones terapéuticas con acción dirigida para su tratamiento².

Hasta la fecha, los tratamientos de elección para el CMTN han sido esquemas de quimioterapia (QT) clásica con bajas tasas de respuesta y escaso control de la enfermedad. El desarrollo de terapias de acción dirigida comenzó con el uso de los inhibidores de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en pacientes con mutaciones germinales en *BRCA1/2* (olaparib) mostrando algunos resultados esperanzadores. Posteriormente, la inmunoterapia con bloqueantes de la unión del ligando PD-L1 al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1), atezolizumab y pembrolizumab, asociados a QT en tumores que expresan PD-L1 en estadios avanzados, se han posicionado como los estándares de tratamiento. Sin embargo, el uso de estas 2 terapias se limita a las pacientes portadoras de mutación germinal en *BCRA* o bien expresión de PD-L1. Por esta razón, se ha continuado investigando en la búsqueda de terapias que puedan ser eficaces para la mayoría de las pacientes con CMTN³.

Sin embargo, desde el año 2020 por parte de la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) y 2021 por la EMA (*European Medicines Agency*), sacituzumab govitecan (SG) presenta la indicación para el tratamiento de CMTN metastásico (CMTNm) en pacientes que han recibido

previamente al menos 2 líneas de tratamiento, siendo una de ellas en contexto metastásico⁴. Esta indicación está basada en los resultados del estudio ASCENT⁵; ensayo fase III abierto, aleatorizado y multicéntrico, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de SG en pacientes con CMTN irreseccable o metastásico que hubiesen recibido 2 o más tratamientos sistémicos previos. En este estudio se comparó SG frente a QT en monoterapia a elección del investigador (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina), mostrando una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 5,6 meses en el brazo de SG y de 1,7 meses en el brazo de QT (HR 0,41; IC 95% 0,32-0,52; $p < 0,001$). Se evaluó también la supervivencia global, siendo de 12,1 y 6,7 meses, respectivamente (HR 0,48; IC 95% 0,38-0,59; $p < 0,001$).

Recientemente, además, SG ha recibido autorización por la EMA para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos (RH+), HER2 negativo, que hayan recibido terapia endocrina y al menos 2 terapias sistémicas adicionales en el contexto avanzado. No obstante, en España esta indicación no está incluida en la prestación farmacéutica por parte del Sistema Nacional de Salud⁴.

SG forma parte del grupo de los anticuerpos conjugados, constituido por un anticuerpo monoclonal humanizado frente al antígeno 2 de superficie celular del trofoblasto (Trop2) conjugado al SN-38 (metabolito activo de irinotecán), al que debe su acción antineoplásica. Su mecanismo de acción es equivalente al resto de los anticuerpos conjugados comercializados; una vez SG se une al Trop2 se internaliza en la célula tumoral liberando el SN-38, que inhibe la topoisomerasa I, produciéndose daño en el ADN que conduce a la apoptosis y muerte celular⁶.

Su metabolito activo, el SN-38, es eliminado del organismo mediante glucuronización a través de las uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferasas 1A1 (*UGT1A1*) hepáticas. Mutaciones en los genes *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* pueden reducir la expresión de estas

Tabla 1
Variantes y actividad fenotípica del gen *UGT1A1*

Variantes <i>UGT1A1</i>	Actividad fenotípica
<i>UGT1A1</i> *1 (WT)	Actividad normal
<i>UGT1A1</i> *36	Actividad incrementada
<i>UGT1A1</i> *28	Actividad reducida
<i>UGT1A1</i> *6	Actividad reducida
<i>UGT1A1</i> *37	Actividad reducida

enzimas, aumentando la concentración de SN-38 y, consecuentemente, la toxicidad potencial del fármaco en forma de neutropenia y diarrea^{6,7}. Los pacientes portadores de los alelos *UGT1A1**28 y *UGT1A1**6 en homocigosis o heterocigosis presentan una reducción de expresión de la proteína, llevando a una menor actividad glucuronizadora y mayor riesgo de toxicidad en comparación con los pacientes homocigotos para el alelo *UGT1A1**1. En la población española, la incidencia de este genotipo homocigoto mutado es del 9%, mientras que del heterocigoto es del 51%. Existen otros polimorfismos del *UGT1A* que también modifican el metabolismo del SN-38, aunque con menor relevancia clínica⁸.

En la tabla 1 se indican las variantes alélicas del *UGT1A1* y su actividad fenotípica, y en la tabla 2 se muestran los diferentes diplotipos del *UGT1A1* y sus fenotipos^{6,9}.

Un aspecto destacable es que la FDA contraindica el uso concomitante del fármaco con inhibidores de la *UGT1A1* debido al riesgo de acumulación de SN-38, lo que podría aumentar la toxicidad. De manera similar, la AEMPS advierte precaución en su uso. Sin embargo, en general, ninguna agencia reguladora recomienda realizar un cribado genético del *UGT1A1* antes de iniciar el tratamiento. En cambio, para irinotecán existen pautas específicas tanto de la FDA como de organizaciones científicas, que sugieren ajustar la dosificación en función del genotipo *UGT1A1*, especialmente cuando se administran dosis superiores a 180 mg/m² en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico¹⁰⁻¹³. Esta diferencia es relevante, ya que una dosis de SG genera una concentración de SN-38 de 90 ng/ml, mientras que una dosis de irinotecán de 350 mg/m² (muy superior a la empleada en el tratamiento del cáncer colorrectal) produce solo 56 ng/ml^{14,15}.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre el perfil de toxicidad de SG mediante el análisis de los datos disponibles sobre la influencia que los polimorfismos del gen *UGT1A* presentan sobre la exposición y toxicidad del tratamiento con SG en pacientes con CMTNm, y si ello pudiera establecer la necesidad de realizar un genotipado previo al inicio de tratamiento.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica no sistemática completa sobre el perfil de toxicidad de SG, analizando el impacto de las mutaciones en el gen *UGT1A* en la exposición al fármaco y en la seguridad del tratamiento. Además, se exploró la evidencia disponible sobre la necesidad de realizar una determinación de polimorfismos genéticos antes de iniciar el tratamiento con SG.

La metodología utilizada en esta revisión no siguió un enfoque sistemático, debido a que en los artículos finalmente seleccionados se empleaba estadística descriptiva al abordar y comparar los efectos adversos entre los distintos genotipos. Además, existía heterogeneidad al mostrar los resultados obtenidos.

Tabla 2
Principales diplotipos del gen *UGT1A* y fenotipos correspondientes

Variantes <i>UGT1A1</i>	Actividad fenotípica
1/*1	Metabolizador normal
1/*28, 1/*6	Metabolizador intermedio
28/*28, 6/*6, 6/*28	Metabolizador pobre

La búsqueda de artículos se realizó en PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane y Epistemonikos, sin limitación del año de publicación y hasta mayo de 2024, incluyendo fuentes bibliográficas primarias y secundarias. La búsqueda también incluyó comunicaciones a los principales congresos de oncología médica como el de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y el de la *European Society for Clinical Oncology* (ESMO) con resultados relevantes y que aún no se encontraran publicados en la literatura científica.

Para la búsqueda se emplearon los términos «*UGT1A1* polymorphism AND Sacituzumab Govitecan», «Glucuronosyltransferase pharmacogenomics AND Sacituzumab govitecan», «security AND Sacituzumab govitecan», «Sacituzumab govitecan AND toxicity AND *UGT1A1*».

Resultados

En las bases de datos mencionadas previamente, se identificaron inicialmente un total de 38 trabajos. Tras realizar una revisión preliminar, se eliminaron los duplicados y aquellos estudios que no cumplían con los criterios de inclusión. Como resultado, se seleccionaron finalmente 5 trabajos. En la figura 1 se recoge el diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos.

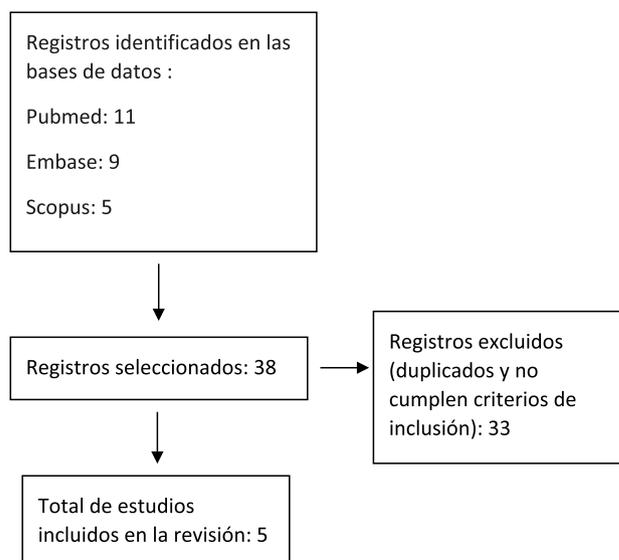
En los siguientes apartados se describe el perfil de toxicidad y la influencia de los polimorfismos del *UGT1A* en la seguridad del tratamiento con SG según la evidencia científica actual¹⁶.

Influencia de los polimorfismos del *UGT1A1* en la toxicidad de sacituzumab govitecan

La toxicidad derivada del uso de SG es la conocida con el uso de irinotecán y se han analizado en diferentes estudios de desarrollo clínico del fármaco, entre otros estudios.

Los efectos adversos (EA) más frecuentes observados en el ensayo IMMU-132-01¹⁷ en aquellas pacientes con CMTN que recibieron SG fueron: náuseas (67%), neutropenia (64%), diarrea (62%), fatiga (55%) y anemia (50%). Los EA de grado 3 o superior se presentaron en el 10% de participantes en el estudio, destacando la anemia y neutropenia. El 32% de las pacientes que presentaron EA graves requirieron hospitalización, siendo el 7% por neutropenia febril, 6% vómitos, 4% diarrea y 3% disnea. Se discontinuó el tratamiento por toxicidad en 3 pacientes (2,8%)⁸.

En el estudio ASCENT⁵, los principales EA fueron: neutropenia (64% en el grupo de SG frente a 43% en el de QT estándar), diarrea (59% vs.

**Figura 1.** Diagrama de flujo sobre el proceso de selección de los artículos.

12%, respectivamente), náuseas (57% vs. 26%), alopecia (46% vs. 16%) y fatiga (45% vs. 30%), en ese mismo orden. La neutropenia de grado ≥ 3 se presentó en un 51% de los pacientes tratados con SG, comparado con el 33% en el grupo de QT. Un mayor número de pacientes en el grupo de SG recibió factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) en comparación con el grupo de QT (49% vs. 23%). Las interrupciones de dosis ocurrieron en un 61% de los casos en el grupo de SG, frente al 33% en el grupo de QT.

En el ensayo clínico fase III TROPiCS-02¹³ realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm) RH+ y HER2- se incluyeron un total de 543 pacientes, de las cuales 268 fueron tratadas con SG frente a 271 tratadas con QT convencional en monoterapia (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina). Los principales EA detectados en la rama de SG respecto a QT fueron respectivamente: neutropenia (70% vs. 54%), diarrea (57% vs. 17%), náuseas (55% vs. 31%). Un 74% de pacientes tratadas con SG presentaron toxicidad grado ≥ 3 frente al 60% de la rama comparadora, como fue la neutropenia grado ≥ 3 (51% vs. 38%). A lo largo del tratamiento se administró G-CSF en el 54% de pacientes del grupo de SG y 34% del grupo de QT.

Finalmente, también se describen datos de seguridad en el estudio fase II TROPiCS-U-01¹⁴, aunque se realizó en pacientes con cáncer urotelial metastásico (CUM) tras progresión a QT basada en platino e inhibidores del *checkpoint*. Se trata de un ensayo clínico de una única cohorte de tratamiento con SG en el que se incluyeron un total de 113 pacientes con CUM que recibieron dosis de SG de 10 mg/kg los días 1 y 8 del ciclo de 21 días (las mismas que para CMTN). Los EA más frecuentemente observados fueron: diarrea (65%), náuseas (60%), fatiga (52%), alopecia (47%), neutropenia (46%) y anemia (33%). Los EA de grado ≥ 3 incluyeron: neutropenia (35%), anemia (14%), diarrea (10%) y neutropenia febril (10%). La neutropenia se manejó con reducciones de dosis o interrupciones, el 30% de los pacientes recibieron G-CSF como tratamiento de soporte (el 18% desde el ciclo 1 y el resto de pacientes en ciclos sucesivos).

La determinación del genotipo del *UGT1A1* se realizó en los estudios pivotaes mencionados anteriormente, junto con la evaluación de la seguridad para cada variante.

En la *tabla 3* se resume la clasificación de pacientes incluidos en los estudios de desarrollo clínico del fármaco según la prevalencia del genotipo:

En el estudio IMMU-132 se observó que aquellos pacientes homocigotos para el alelo *UGT1A1**28 presentaron un riesgo incrementado de neutropenia, presentándose en el 33, 38,3 y 60,9% de los pacientes con genotipos 1/*1, 1/*28 y 28/*28, respectivamente. Lo

mismo sucedió con neutropenias de grado ≥ 3 , presentándose en el 28% (1/*1), 39% (1/*28) y 58% (28/*28) de los pacientes analizados retrospectivamente.

En el estudio sobre la seguridad de SG del ensayo clínico ASCENT se obtuvieron resultados similares a las del estudio IMMU-132 respecto a pacientes con variantes del gen *UGT1A1**28. Los EA que condujeron a reducciones de dosis se observaron en el 18, 19 y 35% de pacientes *wild type*, heterocigotos y homocigotos mutados, respectivamente¹⁸.

Los EA de grado ≥ 3 fueron más frecuentes en pacientes homocigotos 28/*28, entre las que se incluyen: neutropenia febril grado ≥ 3 (3% *wild-type*, 5% heterocigotos y 18% homocigotos), anemia grado ≥ 3 (4, 6 y 15%, respectivamente) o diarrea grado ≥ 3 (10, 9 y 15%, respectivamente). En este estudio, el porcentaje de suspensiones del tratamiento fue del 61% en el grupo de SG y de un 33% en el de QT, realizándose reducciones de dosis en el 22 y 26% de pacientes, respectivamente. Al evaluar la eficacia de SG, se obtuvieron SLP mayores en pacientes en los que suspendió la dosis o se interrumpió el tratamiento, respecto a cuando se administraron dosis plenas. Concretamente, se observó una mediana de SLP de 8,3 meses con SG en comparación con 2,9 meses con QT con reducción de dosis, y 4,6 vs. 1,5 meses, respectivamente, sin reducciones, así como una SLP de 5,7 meses con SG en comparación con 2,7 meses con QT con la suspensión de tratamiento, mientras que se observaba una SLP de 4,2 vs. 1,6 meses, respectivamente, cuando no se producían discontinuaciones de tratamiento.

Resultados similares se observaron en el estudio TROPiCS-02¹⁹, con un perfil de seguridad similar en los pacientes genotipados. Los individuos homocigotos para el alelo *28 presentaron tasas más altas de discontinuación de tratamiento debido a efectos secundarios de grado ≥ 3 respecto a los heterocigotos y *wild-type* (92, 75 y 67%, respectivamente). Concretamente, se observó diarrea grado ≥ 3 en el 24, 13 y 6% de pacientes, respectivamente.

En pacientes con CUM (estudio TROPiCS-U-01²⁰) los resultados fueron similares, observando EA grado ≥ 3 como neutropenia en el 31% de pacientes *wild-type*, 36% en los pacientes heterocigotos y 50% en los pacientes homocigotos, así como anemia grado ≥ 3 en el 13, 19 y 29%, respectivamente. Se produjo interrupción del tratamiento en el 42, 43 y 71% de pacientes y suspensión en el 7, 6 y 14%, respectivamente. En el estudio de Wong et al., realizado en práctica clínica habitual, se incluyó a un total de 68 pacientes, de los cuales el 25% eran homocigotos y el 35% heterocigotos. Se observó una suspensión del tratamiento por toxicidad significativamente mayor en individuos *28/*28 (HR 5,52, IC 95% 1,15-6,49, $p = 0,039$)²¹.

Tabla 3
 Clasificación de pacientes por genotipo en cada estudio y principales efectos adversos

Autor (Estudio)	Tipo de estudio	Población del estudio	Pacientes genotipados (n) ^a	Genotipo UGT1A1			Neutropenia grado ≥ 3			p	Diarrea grado ≥ 3			p	Reducciones de dosis			p
				1/*1	1/*28	28/*28	1/*1	1/*28	28/*28		1/*1	1/*28	28/*28		1/*1	1/*28	28/*28	
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		
Bardia et al. (IMMU-132) ¹⁷	EC fase I/II	Pacientes con cáncer epitelial	146	63 (43)	64 (44)	46 (9,3)	24 (28)	35 (39)	11 (58)	0,073	5 (8)	3 (5)	2 (16)	0,024	n.d.	n.d.	n.d.	
Rugo et al. (ASCENT) ^{5,18}	EC fase III	CMTNm en recaída o refractario	250	113 (44)	96 (37)	34 (13)	60 (53)	45 (47)	20 (59)	n.d.	11 (10)	9 (9)	5 (15)	n.d.	20 (18)	18 (19)	12 (35)	n.d.
Rugo et al. (TROPiCS-02) ¹⁹	EC fase III	CMm HER2-/RH+ previamente tratado	268	103 (38)	119 (44)	25 (9)	46 (45)	68 (57)	16 (64)	n.d.	6 (6)	15 (13)	6 (24)	n.d.	26 (25)	49 (41)	10 (40)	n.d.
Tagawa et al. (TROPiCS-U-01) ²⁰	EC fase II	CUM localmente avanzado e irsecable	105	45 (39,8)	47 (41,6)	14 (13)	14 (31)	17 (36)	7 (50)	n.d.	24 (53)	34 (72)	10 (71)	n.d.	17 (38)	16 (34)	6 (43)	n.d.

CMTNm: cáncer de mama triple negativo metastásico; CUM: cáncer urotelial metastásico; n.d.: abreviatura de no disponible.

^a Pueden existir pérdidas de pacientes u otras variantes genotípicas no incluidas.

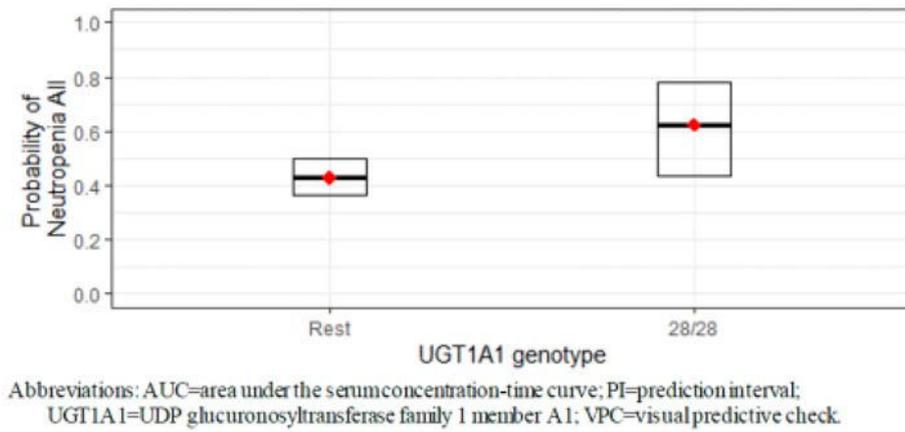


Figura 2. Visual Predictive Check (VPC), o comprobación predictiva visual para el modelo de regresión logística final. Modificado del informe EPAR de Trodelvy®, Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Recomendaciones sobre la realización de un genotipado previo al inicio de tratamiento

Todos los estudios pivotaes concluyen en que existe impacto de los polimorfismos del gen *UGT1A1* en la seguridad de tratamiento con SG, pero que debe evaluarse en profundidad en futuros ensayos clínicos, por lo que en la actualidad no recomiendan realizar un genotipado previo al inicio del tratamiento.

Igualmente, en la ficha técnica de SG (Trodelvy®), no se contemplan ajustes de dosis según el genotipo del *UGT1A1*, únicamente se recomienda un seguimiento más estrecho de aquellas pacientes que presenten las variantes genéticas del gen *UGT1A1*, tales como el alelo *UGT1A1**28 debido a una actividad enzimática reducida⁴. Pese a ello, no se plantea realizar un genotipado del gen *UGT1A1* previo al inicio de tratamiento con SG. No obstante, sí se realizan modificaciones de tratamiento en caso de aparición de neutropenia grado 4 \geq 7 días, neutropenia febril grado 3-4 o neutropenia grado 3-4 que produzca retraso en la administración. En esta situación la recomendación es administrar G-CSF como profilaxis secundaria. En una segunda aparición de toxicidad debe reducirse la dosis de SG un 25% y administrar G-CSF, en un tercer episodio reducirse la dosis un 50% y administrar G-CSF. Y finalmente, si existe una cuarta vez debería suspenderse el tratamiento. Para toxicidades no hematológicas el manejo es similar respecto a las reducciones de dosis.

Influencia de los polimorfismos del UGT1A1 en la exposición a sacituzumab govitecan

De acuerdo con el análisis farmacocinético (PK) no compartimental de SG en los estudios IMMU-132-01 e IMMU-132-05 (ASCENT), el volumen de distribución de SG es de 2,96 l y la vida media SG y SN-38 libre son 15,3 y 19,7 horas, respectivamente.

Se han desarrollado modelos farmacocinéticos poblacionales de SG a partir de los datos de 529 pacientes del IMMU-132-01 y ASCENT, tanto de SG como del SN-38 libre, observándose que el fármaco presenta una cinética bicompartmental con eliminación de primer orden^{22,23}. En ninguno de ellos se observó influencia de las covariables estudiadas (edad, sexo, insuficiencia renal moderada-severa, insuficiencia hepática moderada-severa, albúmina, estado ECOG, tipo de tumor, expresión de Trop2 ni genotipo *UGT1A1*). En un trabajo publicado por el laboratorio comercializador en el que se estimaba la exposición a SG y SN-38 libre, se emplea un modelo PK desarrollado con datos de 237 pacientes de los estudios IMMU-132-01, ASCENT e IMMU-132-06, con datos de genotipado del gen *UGT1A1* (31,5% *1/*1; 13,6% *1/*28 y 12,4% *28/*28)¹⁸. Las áreas bajo la curva (AUC) estimadas de SG fueron: 9.790 , 9.481 y 9.370 mg.h/ml para *wild-type*, heterocigotos y homocigotos, respectivamente. Las AUC estimadas para SN-38 libre fueron: 5,39; 5,25

y 4,82 mg.h/ml, respectivamente para cada variante. No se observaron diferencias significativas en la exposición de SG y SN-38 libre según el polimorfismo por lo que concluyen que no se requiere ajuste de dosis en pacientes que presenten polimorfismos del gen *UGT1A1*¹⁰.

Sin embargo, en el estudio ASCENT se observó una mayor probabilidad de desarrollar neutropenia a medida que aumentaba el AUC y la concentración máxima (Cmax) de SG en pacientes con el genotipo *UGT1A1* 28/*28 (OR > 1)⁵ (fig. 2).

La relación exposición-seguridad se evaluó en pacientes con CMTN y cáncer de mama RH+, HER2- metastásico de los ensayos ASCENT, IMMU-132-01 e IMMU-132-09, incluyendo un total de 569 pacientes con datos de seguridad y con parámetros farmacocinéticos estimados. Se determinó la concentración media de SG (CAVGSG), la Cmax y el AUC durante el primer ciclo de tratamiento para SG, SN-38 libre y el total de anticuerpo y estos parámetros se relacionaron con los principales EA detectados. Se detectó significación estadística entre los valores elevados de CAVGSG y un aumento en la probabilidad de presentar neutropenia de cualquier grado (OR 1,39 IC 95% 1,33-1,45). Además, se observó que aquellas pacientes con el genotipo *UGT1A1**28/*28 presentaban una probabilidad mayor de padecer neutropenia de cualquier grado, así como las neutropenias mayores como los grado 3 y grado 4, respecto a pacientes sin el genotipo *UGT1A1**28/*28¹⁰ (fig. 3).

Discusión

La principal limitación identificada durante esta revisión ha sido el escaso número de estudios publicados sobre la presencia de polimorfismos en el gen *UGT1A1* en pacientes tratadas con SG. Aunque los ensayos clínicos más relevantes incluyen algunos datos al respecto, la información disponible es principalmente descriptiva y carece de valores estadísticos significativos.

El desarrollo de SG para el tratamiento del CMTNm, ha permitido disponer de una terapia dirigida como alternativa al tratamiento quimioterápico convencional con mejoría en la supervivencia global en CMTN (12,1 meses vs. 6,7 meses, HR 0,48, IC 95% 0,38-0,59; siendo algo más modesta en el cáncer de mama metastásico RH+ HER2- (14,5 vs. 11,2 meses, HR 0,79; IC 95% 0,65-0,96). Sin embargo, el tratamiento con SG no está exento de EA, principalmente los conocidos del uso del irinotecán, como son la toxicidad hematológica (neutropenia y anemia) y la toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) que no solo perjudican la calidad de vida de las pacientes, sino que, además, pueden comprometer la eficacia del tratamiento por retrasos en la administración, como se mostró en el estudio TROPiCS-02, reducciones de dosis (24% de casos) o suspensión del tratamiento (7%)¹³. Como se ha comentado, la toxicidad de SG está directamente relacionada con el SN-38, que para su eliminación requiere ser

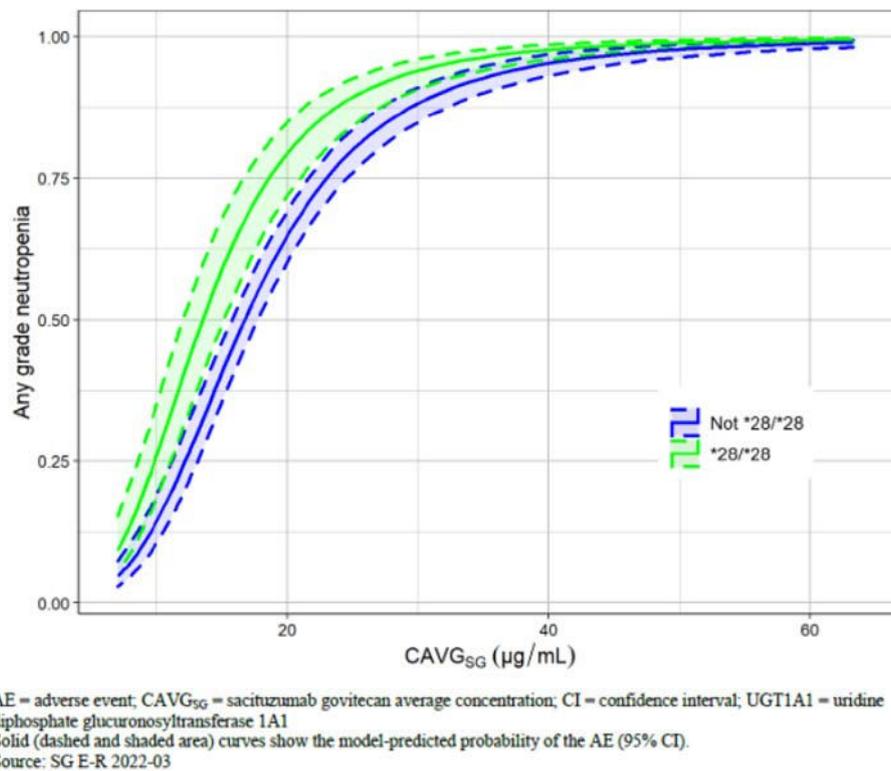


Figura 3. Modelo de predicción de probabilidad de neutropenia de cualquier grado según el genotipo del gen *UGT1A1*. Modificado del informe EPAR de Trodelvy[®], Agencia Europea del Medicamento (EMA).

metabolizado mediante glucuronización por la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (*UGT1A1*). Así en aquellos pacientes con una capacidad de glucuronización disminuida, como los portadores de mutaciones en el gen *UGT1A1*, se produce una mayor exposición al SN-38 y, por tanto, una toxicidad hematológica y gastrointestinal significativamente mayor.

Las principales sociedades y grupos de trabajo de farmacogenética clínica han establecido recomendaciones sobre la determinación genética de los polimorfismos del gen *UGT1A1* previo al inicio de tratamiento con irinotecán, debido a la toxicidad del metabolito activo SN-38^{24,25}. En este sentido, el grupo de trabajo danés de farmacogenética (*Dutch pharmacogenetics working group-DPWG*) establece que el genotipado del gen *UGT1A1* en aquellos pacientes que van a ser tratados con irinotecán es esencial para la seguridad clínica²⁶. De acuerdo con el DPWG, la determinación debe realizarse antes del inicio de tratamiento, independientemente de la dosis, de manera que aquellos pacientes homocigotos para el alelo *28 deben iniciar irinotecán con el 70% de la dosis habitual, y posteriormente puede ir titulándose la dosis de acuerdo con el recuento de neutrófilos y tolerancia clínica.

La Red Nacional Francesa de Farmacogenética (*French National Network of Pharmacogenetics-RNPGx*) considera esencial genotipar a todos los pacientes que inicien tratamiento con irinotecán a dosis >240 mg/m², contraindicando la administración de dosis tan elevadas a pacientes *28/*28²⁷. Consideran aconsejable realizar genotipado si las dosis son 180–230 mg/m², y recomiendan reducir la dosis en un 25–30% en pacientes *28/*28.

La *National Comprehensive Cancer Network Guidelines* (NCCN) no recomienda un genotipado del gen *UGT1A1* previo al inicio de tratamiento con irinotecán, dado que consideran que el paciente requerirá una reducción de dosis independientemente del resultado²⁸. Por otro lado, las guías de consenso de la ESMO¹⁰ establecen que la determinación de polimorfismos del gen *UGT1A1* es una opción para aquellos pacientes que vayan a iniciar tratamiento con dosis de irinotecán ≥ 180 mg/m².

Respecto a SG, las principales agencias reguladoras (FDA, EMEA, HS-Canada) no recomiendan el genotipado del gen *UGT1A1* previo al inicio de tratamiento, ya que consideran que el tratamiento de los EA son los mismos para todos los pacientes. En el caso de conocer la variante alélica, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes con el alelo *28 para detectar EA.

Según la revisión de la literatura disponible, los pacientes en tratamiento con SG que presentan el diplotipo *UGT1A1* *28/*28 podrían tener una mayor probabilidad de experimentar EA de grado ≥ 3, como neutropenia (con una incidencia aproximada del 60%, frente al 40% de los pacientes con otros diplotipos), neutropenia febril (18% en homocigotos frente al 5% en heterocigotos y al 3% en individuos *wild-type*), anemia grado ≥ 3 (15% frente al 6 y 4%, respectivamente) y diarrea grado ≥ 3 (24% frente al 13 y al 6%). En consecuencia, estos pacientes podrían presentar una mayor tasa de ingresos hospitalarios y requerir tratamientos de soporte, como el uso de G-CSF. Además de afectar la seguridad del paciente, estos efectos podrían influir en la eficacia del tratamiento debido a interrupciones, retrasos o suspensiones²⁹.

En conclusión, teniendo en cuenta la evidencia revisada, se considera conveniente realizar la determinación genética de los polimorfismos del gen *UGT1A1* a todas las pacientes con CM antes de iniciar tratamiento con SG. Además, se debería considerar la posibilidad de reducir la dosis desde el inicio en pacientes homocigotos para el alelo *28, así como una monitorización estrecha a estos pacientes para evitar la aparición de EA graves. Futuros estudios que se realicen, probablemente bajo el auspicio de sociedades científicas independientes, permitirán respaldar estas recomendaciones para lograr no solo una mejor efectividad, sino también una mejor calidad de vida en las pacientes con CMTNm en tratamiento con SG.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la elaboración de este trabajo.

Declaración de autoría

La búsqueda bibliográfica se realizó por todos los autores. Eva Legido, Fernando do Pazo, Elena Prado y Marta Miarons realizaron la lectura, análisis y extracción de los datos trabajando por pares. La escritura del artículo se realizó por Eva Legido, Fernando Gutiérrez y Betel del Rosario. Las sucesivas revisiones hasta la revisión final se realizaron por todos los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de M. José Giménez Santos y Pedro Muñoz Alcañiz, responsables de la Biblioteca del Hospital Arnau de Vilanova-Llíria, por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Eva María Legido Perdices: Writing – original draft, Validation, Methodology, Formal analysis. **Fernando do Pazo Oubiña:** Validation, Investigation, Data curation. **Elena Prado Mel:** Validation, Formal analysis, Data curation. **Marta Miarons Font:** Validation, Formal analysis, Data curation. **Betel Del Rosario García:** Writing – original draft, Validation, Formal analysis, Conceptualization. **Fernando Gutiérrez Nicolás:** Writing – original draft, Validation, Formal analysis, Conceptualization.

Bibliografía

1. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmáu E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):18–30. doi: 10.1007/s12094-018-1973-6.
2. García-Saenz JA, Blancas I, Echavarría I, Hinojo C, Margelí M, Moreno F, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023;25(9):2665–78. doi: 10.1007/s12094-023-03203-8.
3. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target. Ther*. 2022;7(1):93. doi: 10.1038/s41392-022-00947-7.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Trodelvy®. Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2021. [consultado 25 Feb 2023]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>.
5. Bardia A, Hurvitz SA, Tolanev SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529–41. doi: 10.1056/nejmoa2028485.
6. Spring LM, Nakajima E, Hutchinson J, Viscosi E, Blouin G, Weekes C, et al. Sacituzumab govitecan for metastatic triple-negative breast cancer: clinical overview and management of potential toxicities. *Oncologist*. 2021;26(10):827–34. doi: 10.1002/onco.13878.
7. Weiss J, Glode A, Messersmith WA, Diamond J. Sacituzumab govitecan: breakthrough targeted therapy for triple-negative breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19(8):673–9. doi: 10.1080/14737140.2019.1654378.
8. Fernández Salazar JM, Remacha Sevilla Á, del Río Conde E, Baiget Bastús M. Distribución del genotipo A(TA)⁷TAA asociado al síndrome de Gilbert en la población española. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(14):540–1. doi: 10.1016/s0025-7753(00)71617-4.
9. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, De Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(18):1171–5.
10. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386–422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
11. Nelson RS, Seligson ND, Bottiglieri S, Carballido E, Cueto AD, Imanirad I, et al. UGT1A1 guided cancer therapy: review of the evidence and considerations for clinical implementation. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1566. doi: 10.3390/cancers13071566.
12. Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res*. 2000;60(24):6921–6.
13. Karas S, Innocenti F. All you need to know about UGT1A1 genetic testing for patients treated with irinotecan: a practitioner-friendly guide. *JCO Oncol Pract*. 2022;18(4):270–7. doi: 10.1200/op.21.00624.
14. Sharkey RM, McBride WJ, Cardillo TM, Govindan SV, Wang Y, Rossi EA, et al. Enhanced delivery of SN-38 to human tumor xenografts with an anti-Trop-2–SN-38 antibody conjugate (sacituzumab govitecan). *Clin Cancer Res*. 2015;21(22):5131–8. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-15-0670.
15. Trodelvy Assessment Report; 2021. [Consultado 27 Feb 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5. Published: November 27, 2017. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; [consultado 25 Feb 2023]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
17. Bardia A, Messersmith WA, Kio EA, Berlin JD, Vahdat L, Masters GA, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial. *Ann Oncol*. 2021;32(6):746–56. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.005.
18. Rugo H.S., Tolanev S.M., Loirat D., Punie K., Bardia A., Hurvitz S.A., et al., Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer, *NPJ Breast Cancer*, 8 (1), 2022, 98, doi: 10.1038/s41523-022-00467-1.
19. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10411):1423–33. doi: 10.1016/s0140-6736(23)01245-x.
20. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebasty AR, Loriot Y, Fléchon A, et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2474–85. doi: 10.1200/JCO.20.03489.
21. Megan W, Wai, Kim, Yu LD, Sayeh Moazami Lavasani N, Patel MS, et al. UGT1A1 *28/*28 genotype and risk of toxicity and disease progression in breast cancer patients treated with sacituzumab govitecan-hzyi. *J Clin Oncol*, 41 (16 suppl), 2023, 1033, doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.103.
22. Sathe AG, Singh I, Singh P, Diderichsen P, Wang X, Chang P, et al. Pharmacokinetics (PK) of sacituzumab govitecan (SG) in patients (Pts) with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) and other solid tumors. *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl 3):S214. doi: 10.1016/j.annonc.2022.03.208.
23. Sathe IAG, Singh I, Singh P, Boakye-Agyeman F, Goswamy T, Girish S, et al. Impact of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 polymorphisms on the pharmacokinetics of sacituzumab govitecan. En: Poster no. 2022:151 [consultado 25 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.askgileadmedical.com/docs/trodelvy/trodelvy-pharmacokinetics>.
24. García Gil S, Ramos Díaz R, Nazco Casariego GJ, Llanos Muñoz M, Viña Romero MM, Martín Calero B, et al. Efecto de los polimorfismos en UGT, SLCO, ABCB y ABCC en la toxicidad del tratamiento con irinotecán. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(11):425–30. doi: 10.1016/j.medcli.2018.01.016.
25. Miarons M, Riera P, García-Gil S, Gutiérrez-Nicolás F. Efficacy and safety of high doses of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer treated with the FOLFIRI regimen based on the UGT1A1 genotype: a systematic review. *Farm Hosp*. 2022;46(4):224–33. doi: 10.7399/fh.11736.
26. Hulshof EC, Deenen MJ, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk A-M, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction between UGT1A1 and irinotecan. *Eur J Hum Genet*. 2023;31(9):982–7. doi: 10.1038/s41431-022-01243-2.
27. Quaranta S, Thomas F. Pharmacogenetics of anti-cancer drugs: State of the art and implementation – recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics. *Therapie*. 2017;72(2):205–15. doi: 10.1016/j.therap.2017.01.005.
28. NCCN guidelines version 3.2023 colon cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2023. [Consultado 9-2024]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
29. Baek G, Jung L, Duong A, Gralow J. Case report of sacituzumab govitecan-hzyi-induced neutropenia in a patient with metastatic triple-negative breast cancer and a uridine diphosphate glucuronosyltransferase family 1 member A1 poor metabolizer genotype. *J Oncol Pharm Pract*. 2022;28(3):710–6. doi: 10.1177/10781552211057486.