



Josefa Salgado Garrido.

Estudio de coste-efectividad de la prueba farmacogenética TS-DPD en pacientes con cáncer de colon metastásico que reciben quimioterapia basada en fluorouracilo

Salgado Garrido J

Unidad de Genética Clínica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

Dirección para correspondencia: jsalgadog@unav.es

Resumen

Introducción y objetivo: La farmacogenética ofrece una medicina personalizada que en el caso del cáncer colorrectal (CCR) metastásico pasa por el genotipado de las enzimas timidilato sintasa (TS) y dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), previamente al tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU), con el fin de optimizar la respuesta a este fármaco y evitar toxicidades severas. El objetivo del trabajo es realizar un estudio de coste-efectividad del genotipado TS-DPD previamente al tratamiento con 5-FU.

Métodos: En 94 pacientes con CCR metastásico se analizaron los polimorfismos TSER y Del6 del gen TS, junto con el análisis de la mutación IVS14+1G>A en el gen DPD. Los genotipos de TS son predictivos de respuesta al tratamiento con 5-FU, mientras que los portadores de la mutación IVS14+1G>A desarrollan toxicidades severas. Se ha realizado un estudio de costes para el genotipado de TS y un estudio de coste-beneficio para el genotipado de DPD. En este último caso los beneficios se cuantifican como años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Resultados: para los polimorfismos en los extremos 5' y 3' respectivamente del gen TS se obtienen frecuencias de 28% (TSER3/3), 53% (TSER3/2) y 19% (TSER2/2); y 49% (Ins6/Ins6), 44% (Del6/Ins6) y 7% (Del6/Del6). La mutación IVS14+1G>A en el gen DPD presentó una frecuencia del 3,2%. El genotipado de TS, previamente al tratamiento con 5-FU, es económicamente ventajoso. Para el genotipado de DPD se obtiene un coste de 909 por AVAC.

Conclusión: realizar el genotipado TS-DPD en pacientes con CCR metastásico, previamente al tratamiento con 5-FU, es una estrategia coste-efectiva.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, 5-fluorouracilo, Genotipado TS-DPD, Evaluación económica.

Cost-effectiveness of the TS-DPD pharmacogenetic analysis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy

Abstract

Introduction and objective: The pharmacogenetics offers a personalized medicine which in the case of metastatic colorectal cancer (CCR) relies on thymidylate synthase (TS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) genotyping analysis, previously to the 5-fluorouracil (5-FU) treatment, optimizing response and avoiding severe toxicities. The objective of this work is a cost-effectiveness study of the TS-DPD genotyping previously to the 5-FU therapy.

Methods: TSER and Del6 polymorphisms, in the 5' and 3' end respectively of the TS gene, together with the presence of the IVS14+1G<A mutation in the DPD gene were analyzed in 94 metastatic CCR patients. TS different genotypes are predictive of the response to the 5-FU treatment, while carriers of the IVS14+1G>A mutation develop severe toxicities. A cost study for the TS analysis and a cost-effectiveness study for the DPD analysis have been done. In the last case benefits are quantified as quality adjusted life years (QALYs).

Results: 28% (TSER3/3), 53% (TSER3/2) and 19% (TSER2/2) frequencies; and 49% (Ins6/Ins6), 44% (Del6/Ins6) and 7% (Del6/Del6) frequency values were obtained for the 5' and 3' polymorphisms respectively in the TS gene. The IVS14+1G>A mutation in the DPD gene had a 3.2% frequency. The TS genotyping, previously to 5-FU treatment, is economically worthwhile. A 909 /QALYs value was obtained for the DPD genotyping.

Conclusios: the TS-DPD genotyping analysis in metastatic CCR patients, previously to the 5-FU treatment, is a cost-effectiveness strategy.

Key words: Colorectal cancer (CCR), 5-fluorouracil (5-FU), TS-DPD genotyping, Economic evaluation.

Introducción

El laboratorio clínico está siendo testigo del gran auge de las pruebas genéticas. Según la Sociedad Española de Farmacogenómica y Farmacogenética (SEFF), la **Farmacogenética** estudia la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta de cada individuo a un medicamento, mientras que la **Farmacogenómica** se refiere a cómo el estudio global del genoma nos sirve para encontrar genes que sirvan como nuevos objetivos terapéuticos o bien, que determinen la

respuesta a los medicamentos. Podría decirse que farmacogenómica es una herramienta para la industria farmacéutica en la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos, mientras que la farmacogenética facilitará la práctica clínica para encontrar el tratamiento adecuado en la búsqueda de una medicina "a la carta". En este sentido, los test farmacogenéticos llevan consigo la premisa y la promesa de explicar cómo las variaciones genéticas de un individuo determinan la eficacia, seguridad y toxicidad ante un determinado medicamento.

En la actualidad, el cáncer representa la primera causa de mortalidad en hombres y la segunda en mujeres en países desarrollados. En este contexto, el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar en incidencia en los países occidentales, detrás del cáncer de pulmón en el hombre y del cáncer de mama en la mujer, y supone aproximadamente el 12-15% de todos los cánceres. La mortalidad es elevada aunque se ha observado un descenso medio del 0,5% anual desde el año 2001 en hombres y de un 1,2% en mujeres¹. Entre los factores etiológicos conocidos para el desarrollo de CCR están la predisposición genética y los factores ambientales. El CCR más frecuente es el esporádico (aproximadamente 90%) y un porcentaje menor corresponde a formas de CCR con un componente hereditario como la poliposis adenomatosa familiar-APC (0,01%) y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico-HNPCC (5-10%). Aunque hoy en día, en la práctica clínica, se utilizan los análisis genéticos para establecer si un CCR es o no hereditario, el presente trabajo se centrará en otro aspecto que es la predisposición genética a la respuesta y toxicidad al tratamiento.

Los pacientes con patología tumoral reciben distintos tipos de fármacos, normalmente en terapias combinadas, que persiguen la máxima eficacia y la mínima toxicidad. La respuesta/no respuesta al tratamiento y los efectos adversos hacen que se tengan que modificar las pautas de medicación, o incluso se cambie el fármaco suministrado.

En el caso del CCR, tras el empleo de múltiples fármacos y combinaciones, el 5-fluorouracilo (5-FU) se situó en la década de los 70 como el fármaco más activo contra esta patología. Hoy día, tras haber potenciado su eficacia con la modulación bioquímica, la infusión

continuada y la administración como pro-fármaco (Capecitabina, Tegafur y Xeloda), el 5-FU sigue siendo la terapia de elección en CCR. Este quimioterápico pertenece al grupo de los antagonistas de pirimidinas y basa su mecanismo de acción en la formación de metabolitos intermediarios que actúan sobre la enzima timidilato sintasa (TS), bloqueando la síntesis de ácidos nucleicos. Al mismo tiempo, un 80-90% del 5-FU suministrado se degrada mediante la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (figura 1A). Se sabe que ambas enzimas (TS y DPD) poseen polimorfismos genéticos y existe una amplia bibliografía que relaciona dichos polimorfismos con la respuesta y la toxicidad al 5-FU:

- a) Genotipado de TS: en el extremo 5' del gen se ha descrito la repetición en tándem de una secuencia de 28 pares de bases. Según el número de repeticiones se originan tres genotipos mayoritarios en la población caucásica: TSER3/3, TSER3/2 y TSER2/2. Por otra parte, en el extremo 3' del gen se observa la delección/inserción de seis pares de bases que origina los genotipos Del6/Del6, Ins6/Ins6 y Del/Ins6 (figura 1B). En el año 2002 se postuló que existía un desequilibrio de ligamiento entre ambos polimorfismos de TS². En la última década diversas investigaciones relacionan los polimorfismos de TS con la respuesta al tratamiento basado en 5-FU. En concreto, los alelos TSER3 y Del6 aparecen más frecuentemente en individuos que no responden al tratamiento³⁻⁵.
- b) Genotipado de DPD: entre las variantes descritas para este gen, el denominado IVS14-1G>A constituye una mutación que origina una proteína con actividad enzimática reducida y, por tanto, con una menor capacidad de detoxificación

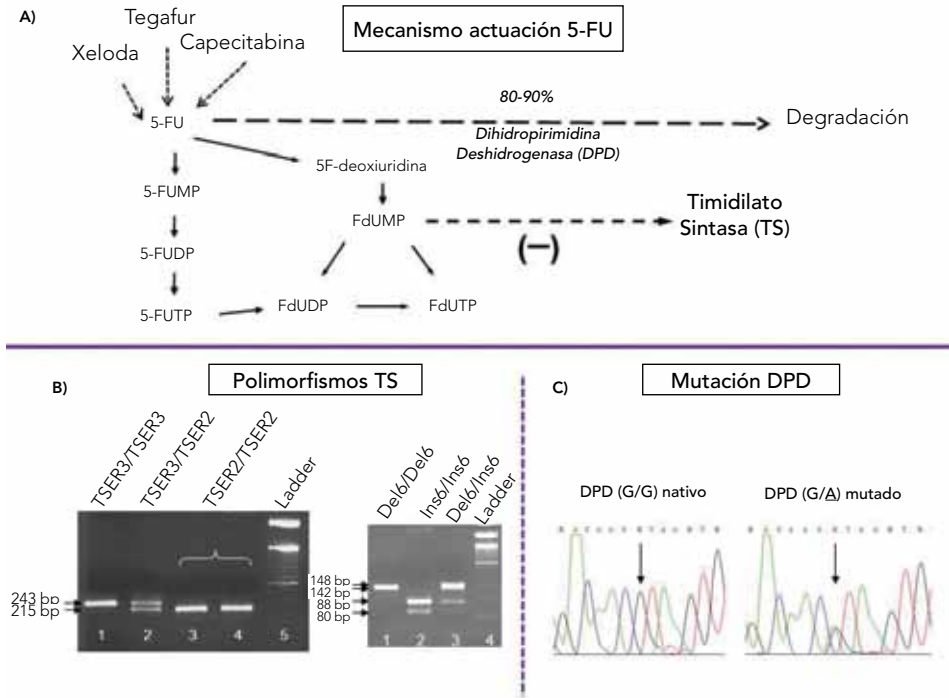


Figura 1. A) Mecanismo de actuación y degradación del 5-FU. B) Ejemplos de los polimorfismos de TS observados en nuestros pacientes. En el panel de la izquierda se observan los genotipos del extremo 5' del gen (homocigotos TSER3/3, TSER2/2 y heterocigoto TSER3/2). En el panel derecho se observan los genotipos del extremo 3' del gen (homocigotos Del6/Del6, Ins6/Ins6 y heterocigoto Del6/Ins6). En ambos paneles se incluye un ladder indicativo del peso molecular. C) Mutación IVS14+1G>A. El cambio G>A en la secuencia nucleotídica del gen origina la síntesis de una proteína DPD con actividad enzimática reducida

del 5-FU (figura 1C). Como consecuencia, los pacientes portadores de esta mutación desarrollan una elevada toxicidad al tratamiento⁶⁻⁸.

No obstante, una evaluación de la bibliografía relacionada ofrece hallazgos contradictorios. Es importante destacar que la unificación de los datos resulta difícil debido al carácter retrospectivo de los estudios, la metodología empleada, las variables consideradas (actividad enzimática vs. genotipado) y el diferente tipo de material utilizado (tejido tumoral vs. células sanguíneas). La mayoría de los estudios son consistentes con una eficacia superior del

5-FU en pacientes TSER2 (tanto en homocigosis como heterocigosis), presentando peor respuesta los TSER3. En cuanto a la toxicidad al tratamiento, diversas publicaciones han puesto de manifiesto la asociación del genotipo IVS14-1G>A con una mayor toxicidad a la terapia basada en 5-FU. En conjunto podemos decir que hay una recomendación bibliográfica creciente para llevar a cabo el estudio farmacogenético de TS y DPD, previamente al tratamiento con 5-FU⁸⁻¹¹.

En la Unidad de Genética Clínica de nuestro centro se ha apostado por la incorporación del test farmacogenéti-

co TS-DPD desde el año 2005. Previamente, y con la idea de valorar su aplicación, entre los años 2003-2005 se llevó a cabo un estudio sobre pacientes con CCR metastásico que seguían terapias basadas en 5-FU. El objetivo era doble, por una parte, determinar las frecuencias de los polimorfismos TS y DPD en nuestra población y, por otro, comprobar la capacidad predictiva de los mismos en relación a respuesta y toxicidad al tratamiento. Los resultados de este estudio confirmaron el desequilibrio de ligamiento para los genotipos Del6/Del6-TSER3/3, y constataron que los individuos con esta combinación genotípica no respondían a quimioterapia basada en 5-FU. Además, se pudo detectar un paciente con el genotipo IVS14+1G>A que desarrolló una severa toxicidad al tratamiento tras el primer ciclo de administración de 5-FU³.

Nuestra hipótesis de partida en este trabajo es que, frente a la estrategia de no genotipar a los enfermos previamente al tratamiento con 5-FU (estrategia "NG"), nosotros consideramos que el genotipado previo (estrategia "G"), aunque supone un coste adicional, ofrece beneficios importantes. Por una parte, con el genotipado TS, se detectarían individuos no respondedores a 5-FU a los que se suministraría otra terapia alternativa más eficaz. Por otra parte, con el genotipado DPD, se identificarían individuos que desarrollan toxicidad a 5-FU y en los que una terapia alternativa evitaría la hospitalización en UCI y/o fallecimiento por el evento tóxico.

Objetivo

Realizar un estudio de coste-beneficio del análisis farmacogenético de TS y DPD en pacientes con CCR metastásico que reciben quimioterapias basadas en 5-FU.

Para la consecución de este objetivo se realizará un análisis de costes para el genotipado de TS y, por otro lado, se realizará un análisis de coste-beneficio para el genotipado de DPD. Se ha decidido llevar a cabo este desglose puesto que la evaluación de los beneficios es diferente en cada caso. Así, al realizar el análisis de TS optimizamos la respuesta al tratamiento mientras que al realizar el estudio de DPD evitamos toxicidad/fallecimiento para el paciente.

Material y métodos

Población de estudio

La población de estudio es la española y la muestra poblacional objeto de este estudio está constituida por los pacientes a los que se les ha realizado la prueba farmacogenética TS-DPD entre los años 2003 y 2006 en la Unidad de Genética Clínica de la Clínica Universidad de Navarra. Los datos bibliográficos de incidencia de CCR que se van a manejar en este estudio se han obtenido de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) y del Centro Nacional de Epidemiología ISCIII.

Análisis económico

En el análisis económico se pueden diferenciar:

1. *Costes directos*: hacen referencia al análisis farmacogenético de las pruebas TS y DPD, así como los costes derivados del tratamiento quimioterápico, tratamientos complementarios y hospitalización ambulatoria en planta y en UCI.
2. *Costes indirectos*: en este apartado se deberán considerar la producción laboral y doméstica perdida por pacientes y cuidadores, tiempo

de ocio, etc. Además, hay que considerar que algunos individuos pueden quedar incapacitados para poder desarrollar sus actividades laborales, bien durante un periodo de tiempo limitado (incapacidad temporal), bien de manera permanente (incapacidad permanente). En este estudio no se incluyen los costes indirectos debido a que, aunque repercuten en el bienestar social, su cuantificación es compleja.

3. *Análisis de coste-beneficio*: como ya se ha indicado en el caso de TS se hará únicamente un análisis de costes, enfatizando su aplicación a la respuesta/no respuesta al tratamiento, mientras que para el análisis de DPD se llevará a cabo un estudio de coste-beneficio centrándose en la toxicidad/no toxicidad al tratamiento. En este último caso el cociente se expresará como:

$$\text{Coste-beneficio: } \frac{\text{Coste estrategia "G" - "NG"}}{\text{Beneficio estrategia "G" - Beneficio estrategia "NG"}}$$

En este último caso los beneficios se cuantifican como años de vida ajustados por calidad (AVAC) y el límite que se va a tener en cuenta para considerar una terapia como coste-efectiva es de 30 000 €/AVAC. Este límite es el empleado por el NICE inglés (National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org). Señalar que en España ha sido aprobado un real decreto ley (RDL9/2011) en el que se propone un Comité de Coste-Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios, aunque no se especifica el umbral considerado.

Resultados

Considerando como punto de partida el informe de junio de 2009 sobre "La

situación del cáncer en España, 1975-2006" elaborado por Cabanes y colaboradores, del centro Nacional de Epidemiología ISCIII, el CCR causó el 12% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres. En España se estima que el número de casos nuevos por año se sitúa en torno a los 22 000, en ambos sexos, frente a 13 075 defunciones.

Para llevar a cabo este estudio se ha procurado elegir una serie de pacientes lo más homogénea posible. Los datos epidemiológicos de nuestro centro desde el año 2000 indican que el CCR supone el 12% de todos los casos de cáncer, de los cuales un 25% son metastásicos y, de estos, un 88% recibirán quimioterapia basada en 5-FU (protocolo FOLFOX). De este 88% de pacientes pudimos reclutar a 94 para este estudio.

Según el protocolo FOLFOX, y considerando un paciente "estándar" con una superficie corporal de 1,75 m², se le suministrarían por cada ciclo de tratamiento: 700 mg 5-FU + 350mg Leucovorin + 150 mg Oxaliplatino. Como media, cada paciente recibe 12 ciclos de tratamiento (con hospitalización ambulatoria) durante un periodo de seis meses. En el caso de que el paciente no responda a 5-FU se establece un tratamiento alternativo que se denominará OXIRI y que consiste en 150 mg Oxaliplatino + 260 mg Irinotecán por ciclo de tratamiento. Este protocolo alternativo también conlleva una media de 12 ciclos (con hospitalización ambulatoria) repartidos en seis meses. Por otra parte, en los casos en los que el paciente desarrolla toxicidad severa al protocolo FOLFOX el riesgo de fallecimiento es considerable.

En la figura 2A se recoge el algoritmo de actuación para CCR metastásico en la actualidad, tomándose decisiones

Algoritmos de actuación CCR metastásico

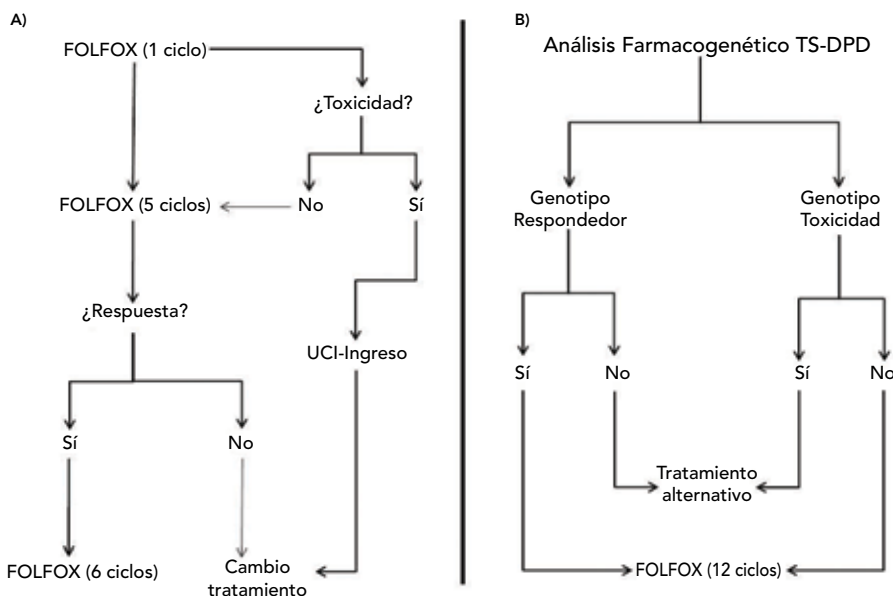


Figura 2. Algoritmos de actuación para CCR metastásico: A) Algoritmo de decisiones seguido en la actualidad. B) Algoritmo propuesto con el test farmacogenético TS-DPD realizado antes del inicio del tratamiento

sobre el tratamiento una vez iniciado el mismo. Si es necesario, se cambia a otra terapia alternativa en base a la respuesta y toxicidad a 5-FU. En el panel 2B se indica el protocolo alternativo (con el análisis farmacogenético previo) que identificaría individuos no respondedores y/o que puedan desarrollar toxicidad al tratamiento. Esto permitiría aplicarles un tratamiento alternativo desde el primer momento.

Genotipado

Se han analizado 94 individuos con CCR metastásico que acudieron a nuestro centro entre septiembre de 2003 y septiembre de 2006. El análisis farmacogenético TS-DPD se realizó tras obtener los consentimientos informados correspondientes.

1. *Genotipado de TS*: la frecuencia de genotipos observada fue de 28% (TSER3/3), 53% (TSER3/2) y 19% (TSER2/2) para el polimorfismo en el extremo 5' del gen; mientras que se obtuvieron valores de 49% (Ins6/Ins6), 44% (Del6/Ins6) y 7% (Del6/Del6) para el polimorfismo en el extremo 3' del gen. Se comprobó que dichas frecuencias estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg concordando con las descritas en la bibliografía^{2,12}. Se pudo corroborar la existencia de un claro desequilibrio de ligamiento, de forma que los individuos Del6/Del6 eran siempre TSER3/3. Estos individuos, que representan el 7% de los pacientes analizados, no respondían al tratamiento con 5-FU.

2. *Genotipado de DPD*: se detectaron solamente tres pacientes con el geno-

tipo IVS14+1G>A que desarrollaron toxicidad severa al tratamiento. La frecuencia de la mutación (3,2%) concuerda con la descrita en la bibliografía (3,5%)¹³. A pesar de que la toxicidad se observó en un número reducido de pacientes, se ha llevado a cabo el estudio de coste-beneficio de este genotipo dado que, de los tres pacientes con toxicidad detectados, dos de ellos fallecieron.

Análisis Económico

En el estudio coste-beneficio se han considerado los siguientes costes:

1. Costes directos (tabla 1)

Costes de Genotipado TS y DPD: aunque la técnica ha sido descrita previamente^{2,3,14}, indicaremos que tras la purificación automatizada de ADN (MagNaPure, Roche), la identificación del polimorfismo en el extremo 5' de TS se realiza mediante la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y mediante RFLP (polimorfismo de fragmentos de restricción) para el extremo 3'. Para identificar la mutación IVS14+1G>A en DPD, tras la extracción de ADN y amplificación por PCR del exón 14, se procede a su secuenciación (ABI3130XL, Applied Biosystems). Los costes de genotipado de TS y DPD incluyen el fungible, reactivos, la amortización de equipos y los costes del personal de laboratorio (técnicos y facultativos especialistas).

Costes de tratamientos: incluye los costes de fármacos y la hospitalización durante el tratamiento. Los precios se han estimado para un paciente "estándar" (superficie corporal de 1,75 m²) y se ha considerado que el paciente no necesitará ninguna hospitalización en planta durante todo el tratamiento (salvo en el caso de que desarrolle toxicidad). Así se tiene:

Tratamiento 0: coste de 1 ciclo de FOLFOX + hospitalización ambulatoria.

Tratamiento 1: coste de 6 ciclos de FOLFOX + hospitalización ambulatoria.

Tratamiento 2: coste de 12 ciclos de FOLFOX + hospitalización ambulatoria.

Tratamiento 3: coste de 12 ciclos de OXIRI + hospitalización ambulatoria.

Tratamiento 4: coste de hospitalización por toxicidad.

2. Tablas de Costes y Beneficios

En la tabla 2 se recogen los costes del genotipado de TS en relación a la respuesta a 5-FU. Los datos son los siguientes:

- En la estrategia "NG" los pacientes reciben inicialmente seis ciclos de tratamiento FOLFOX tras lo cual:

Tabla 1. Costes directos

Actuación	Coste/paciente
Genotipado TS	450 €
Genotipado DPD	500 €
Tratamiento 0: 1 ciclo de FOLFOX + hospitalización ambulatoria	1170,16 €
Tratamiento 1: 6 ciclos de FOLFOX + hospitalización ambulatoria	7021 €
Tratamiento 2: 12 ciclos de FOLFOX + hospitalización ambulatoria	14 042 €
Tratamiento 3: 12 ciclos de OXIRI + hospitalización ambulatoria	17 711 €
Tratamiento 4: Hospitalización (UCI+planta) + tratamiento por toxicidad	7575 €

Tabla 2. Costes del genotipado TS en relación a respuesta a 5-FU

	Costes		Costes (€)	Semanas tratamiento
	Genotipado	Tratamiento 5-FU		
Estrategia "NG"				
"R"	–	Tratamiento 2	14 042 €	24
"NR"	–	Tratamiento 1+3	24 732 €	40
Estrategia "G"				
"R"	TS	Tratamiento 2	14 042 €	24
"NR"	TS	Tratamiento 3	17 711 €	24

- Si el paciente responde "R", se continuará con otros seis ciclos más, lo que supone un tratamiento completo de 12 ciclos y se estiman 24 semanas de tratamiento.
 - Si el paciente no responde "NR", se pautará un tratamiento alternativo OXIRI con 12 ciclos adicionales. En total, se estiman 40 semanas de tratamiento.
- En la estrategia "G" se pueden identificar los pacientes que no van a responder a la terapia FOLFOX, previamente a su administración. Así, cada individuo recibirá los 12 ciclos del tratamiento más adecuado y tendrán todos ellos un tiempo estimado de 24 semanas de duración.

En la tabla 3 se recogen los gastos y beneficios del genotipado de DPD en

relación a la toxicidad a 5-FU. Los datos son:

- En la estrategia "NG".
 - Si el paciente no tiene toxicidad "NT", se suministra un tratamiento FOLFOX completo. En base al registro de nuestro centro desde el año 2000 (edad media de los pacientes con CCR metastásico de 60 años) se considera que, sin toxicidad, la esperanza de vida media es de unos diez años.
 - Si el paciente desarrolla toxicidad severa "T", se ha considerado el peor de los escenarios con la muerte del paciente.
 - En la estrategia "G" se pueden identificar previamente los pacientes que van a desarrollar toxicidad suministrándoles la terapia OXIRI alternativa desde el primer

Tabla 3. Costes y beneficios del genotipado DPD en relación a toxicidad a 5-FU

	Costes		Costes (€)	Años de Vida
	Genotipado	Toxicidad a 5-FU		
Estrategia "NG"				
"NT"	---	Tratamiento 2	14 042 €	10
"T"	---	Tratamiento 0+3+4	26 456 €	0
Estrategia "G"				
"NT"	DPD	Tratamiento 2	14 042 €	10
"T"	DPD	Tratamiento 3	17 711 €	10

momento. En este caso todos los pacientes tendrían una esperanza de vida de 10 años.

Con esos datos se llevarán a cabo dos estudios diferentes. Un estudio de coste-beneficio para la prueba de DPD y un estudio de solo costes para la prueba genética de TS. Esta decisión se pasa a justificar a continuación.

En la estrategia "NG" (para la prueba TS), los individuos "NR" van a tener un tratamiento inicial de tres meses (FOL-FOX) y posteriormente, al detectarse que no responden, se cambiaría a otro tratamiento más adecuado (OXIRI). Con la estrategia "G" los individuos "NR" se identifican con antelación a la recepción del tratamiento y, por tanto, se les pone directamente una terapia alternativa (OXIRI). Aunque en la estrategia "NG" se requieren más semanas de tratamiento, a efectos de "beneficio" (entendido como resultado final de respuesta al tratamiento) es el mismo en ambos casos. Lo que se consigue en último término es la respuesta a la terapia, aunque se requiera más tiempo y un cambio de tratamiento. Por tanto, se ha considerado que el beneficio del genotipado TS previo no es el número de semanas sino el hecho de que no se administrará un tratamiento ineficaz en el caso de que el paciente no sea respondedor y, además, no sufrirá los efectos secundarios de este tratamiento inefectivo. La cuantificación del beneficio de evitar esos efectos secundarios no se ha podido llevar a cabo. La razón es que resulta complicado valorar los efectos de una terapia que se va a interrumpir y sustituir por otra, que a su vez tendrá otros posibles efectos secundarios. Por tanto, se ha considerado más oportuno hacer una evaluación solo de costes para el genotipado de TS.

En el caso de DPD, el riesgo de muerte por toxicidad hace que los benefi-

cios puedan expresarse más tangiblemente en forma de AVAC y, por tanto, se ha considerado hacer un estudio de coste-beneficio.

Cálculo de costes

Tal y como se ha indicado anteriormente se hace un estudio de costes para TS y de coste-beneficio para DPD. Se considera que dichos análisis son relevantes, tanto desde el punto de vista hospitalario como del paciente, y están acordes con el objetivo de la investigación.

1. Cálculo de costes para la respuesta al tratamiento (genotipado TS)

Para ver mejor el análisis de costes consideraremos una cohorte de 100 individuos. En la estrategia "NG" los 100 pacientes recibirán inicialmente el Tratamiento 1 (7021 €). Los estudios en nuestra muestra de 94 pacientes han indicado que un 7% de los individuos son "NR" y necesitarán el Tratamiento 3 (17 711 €), mientras que los 93 pacientes restantes "R" completarán su tratamiento con seis ciclos adicionales, Tratamiento 1 (7021 €).

Por tanto: $(100 \times 7021 \text{ €}) + (7 \times 17\,711) + (93 \times 7021) = 1\,479\,030 \text{ €}$.

En la estrategia "G" los 100 pacientes se genotipan previamente al inicio del tratamiento (450 €). Esto permite identificar a los siete pacientes "NR" que recibirán directamente el Tratamiento 3 (17 711 €). Los 93 pacientes restantes recibirán el Tratamiento 2 (14 042 €).

Por tanto: $(100 \times 450 \text{ €}) + (7 \times 17\,711) + (93 \times 14\,042) = 1\,474\,883 \text{ €}$.

Podemos observar que, económicamente, la estrategia "G" es la mejor (se ahorran 4147 €) y, además, estaría-

mos genotipando correctamente individuos "NR" que recibirían una terapia adecuada, evitando que padezcan efectos secundarios derivados de un tratamiento ineficaz.

2. Cálculo de coste-beneficio para la toxicidad al tratamiento (genotipado DPD)

Al igual que en el caso anterior hemos planteado el estudio considerando una cohorte de 100 individuos, pero en este caso se hará un estudio coste-beneficio cuyos datos están recogidos en la tabla 4. Los estudios en nuestros pacientes indican que aproximadamente un 3% de los individuos desarrollan toxicidad, por tanto, en la estrategia "NG" tendríamos tres pacientes "T" que tendrían el Tratamiento 4 (7 575 €), mientras que en la estrategia "G" el 100% de los pacientes se genotiparían para DPD (500 €). En cuanto a los beneficios, en la estrategia "NG", hemos considerado el peor de los escenarios con el fallecimiento de los tres pacientes que desarrollan toxicidad. Los 97 pacientes restantes vivirían una media de diez años. En la estrategia "G" se identificaría, previamente al inicio del tratamiento, los individuos que van a desarrollar toxicidad. En estos casos se sustituiría el tratamiento FOLFOX por OXIRI. Así, los 100 individuos vivirían una media de diez años.

$$\text{Coste-beneficio análisis DPD: } \frac{(100 \times 500) - (3 \times 7575)}{(100 \times 10) - (97 \times 10)} = 909 \text{ €/AVAC.}$$

Por tanto, el coste-beneficio de la estrategia que planteamos es de 909 €/

AVAC. Se necesitaría una inversión de 909 € por cada año de vida ganado ajustado por calidad. Este valor es muy inferior al umbral de 30 000 €/AVAC que suele manejarse para considerar una estrategia como coste-efectiva.

Discusión

En las últimas décadas, el cáncer se ha consolidado como uno de los problemas socio-sanitarios de mayor importancia en España, tanto por su incidencia y prevalencia como por los costes sanitarios, costes sociales y mortalidad anticipada. Los recursos sanitarios dedicados al tratamiento del cáncer confirman la importancia social de esta enfermedad y ayudan a comprender la relevancia de las intervenciones sanitarias, especialmente en el ámbito de la prevención. La suma de las pérdidas de productividad laboral, los costes sociales y emocionales remarcan el impacto de esta patología. En este contexto la farmacogenética juega un papel importante buscando una medicina "personalizada" que permita los mejores resultados en cada paciente con mínimos efectos tóxicos.

En el caso particular del CCR no es discutible el beneficio de la quimioterapia. El dilema actual estriba en decidir cuál es el mejor tratamiento quimioterápico que puede recibir un paciente en base a las características que presenta, ya sea inherente a la neoplasia o al propio paciente. El principal objetivo de la sanidad actual es instaurar un tratamiento eficaz lo antes posible

Tabla 4. Costes y beneficios del genotipado DPD en relación a toxicidad al 5-FU (se considera una cohorte de 100 pacientes).

	Estrategia "G"	Estrategia "NG"
Costes	100 x 500 € genot.DPD	3 pacientes x Tratamiento 4 (7575 €)
Beneficios	100 x 10 años	97 pacientes x 10 años

y evitar reacciones adversas graves que pongan en peligro la vida del paciente.

En base a los resultados que se han obtenido en este trabajo, el análisis farmacogenético de TS y DPD supone un coste sanitario, que en el caso de TS, es menor que la estrategia actual de no genotipado. Además, en el caso de DPD, se incrementaría la esperanza de vida de determinados pacientes con un coste sanitario mínimo. Por tanto el test farmacogenético TS-DPD supone un ahorro monetario y unos beneficios claros que repercuten en una mejor asignación del recursos.

Señalar que aunque en este estudio se ha empleado un grupo muy específico de pacientes (CCR metastásico), con el fin de que la muestra de estudio fuese lo más homogénea posible, se considera que el análisis TS-DPD se podría aplicar a cualquier paciente susceptible de recibir 5-FU como terapia principal en su patología tumoral. Esto amplía considerablemente la aplicación de esta prueba farmacogenética y los beneficios obtenidos.

Finalmente se quiere indicar que estudios recientes sugieren la importancia de nuevos polimorfismos en las enzimas implicadas en el metabolismo del 5-FU. Actualmente en nuestro laboratorio se está llevando a cabo una revisión bibliográfica con el fin de determinar si sería conveniente añadir nuevos polimorfismos que caracterizaran mejor la respuesta del paciente. Esta perspectiva abre las puertas a futuros estudios de coste-efectividad.

Conclusiones

1. Considerando el análisis de TS se ha demostrado que, económicamente, es más rentable genotipar a todos los individuos previamente al

inicio del tratamiento. Además, se evitan los efectos secundarios asociados al tratamiento ineficaz de 5-FU en pacientes no respondedores.

2. Considerando el análisis de DPD sería necesario un gasto de 909 €/AVAC, valor muy inferior al umbral que suele manejarse para considerar una estrategia como coste-efectiva. Por tanto, supone una pequeña inversión en relación al beneficio que se obtiene.
3. En este estudio se ha evaluado la prueba farmacogenética TS-DPD en un grupo muy concreto y homogéneo de pacientes (CCR metastásico) que reciben quimioterapia basada en 5-FU. No obstante, y puesto que el 5-FU también se utiliza en el tratamiento de otras patologías tumorales, podría considerarse la "extensión" de la prueba a otros pacientes y otros cánceres. Dado que cada patología tumoral tiene sus propios protocolos (ciclos de tratamiento, fármacos adyuvantes, toxicidades, hospitalizaciones, etc.) sería necesario realizar estudios coste-beneficio de esta prueba en cada grupo de pacientes particular.

Limitaciones del estudio

En relación a la bibliografía del trabajo, es necesario considerar, que hay datos que se han estimado a la baja (hospitalizaciones, tiempo de tratamientos, etc.). Por otra parte, se ha estimado también que los pacientes que desarrollan toxicidad fallecen en el 100% de los casos, mientras que los que no desarrollan toxicidad tendrían una esperanza de vida de diez años. A pesar de registrarse defunciones por toxicidad, afortunadamente en algunos casos, el paciente puede superar

el episodio tóxico aunque con requerimiento de tratamientos, cambios de quimioterapias y seguimientos que pueden ser muy divergentes entre pacientes según su evolución. Dado que no hay casuística suficiente en nuestro centro para este tipo de pacientes, nos hemos puesto en el peor de los escenarios que es la muerte del individuo.

En cuanto al tratamiento de quimioterapia, existe otro punto muy importante que son los costes indirectos, que no se han valorado por su difícil cuantificación en este estudio particular. En el caso del genotipado de TS se evitarían al paciente los efectos secundarios indeseados de una terapia a la que no va a responder. En el caso del genotipado de DPD, se podrían detectar los pacientes que van a desarrollar toxicidad, evitando, en el peor de los casos, del fallecimiento del individuo. Además, se podrían evitar incapacidades temporales (y/o totales) asociadas tanto al episodio tóxico como a los efectos secundarios.

Nuevas perspectivas

El objetivo de este trabajo era llevar a cabo un estudio lo más preciso posible, y con la mayor documentación e información disponible, tanto bibliográficamente como de experiencia en nuestro centro. Esto ha llevado a seleccionar un grupo específico de pacientes que son los que tienen CCR metastásico y reciben quimioterapia basada en 5-FU. No obstante, tal y como se ha indicado en la discusión, sería interesante evaluar esta prueba farmacogenética en otras patologías tumorales en las que el 5-FU también se aplica.

Por último, la investigación continuada en este campo nos hace testigos de la descripción de nuevos polimorfismos

en las enzimas implicadas en la vía de metabolización del 5-FU, que pueden ayudar a caracterizar mejor la toxicidad a este fármaco. Estos polimorfismos pueden resultar determinantes para futuros estudios de coste-efectividad.

Agradecimientos

A todos los pacientes que han participado en el estudio de genotipado, al personal del departamento de Oncología por la ayuda con los protocolos sobre tratamientos y a las responsables del "Registro de Tumores" de la CUN por los datos epidemiológicos suministrados. Agradecer finalmente a todos aquellos que han leído este trabajo con visión crítica y constructiva.

Bibliografía

1. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid. Instituto de Salud Carlos III, 2009.
2. Ulrich CM, Bigler J, Bostick R, Fosdick L, Potter JD. Thymidylate synthase promoter polymorphism, interaction with folate intake, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Res.* 2002;62(12):3361-4.
3. Salgado J, Zabalegui N, Gil C, Monreal I, Rodríguez J, García-Foncillas J. Polymorphisms in the thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes predict response and toxicity to capecitabine-raltitrexed in colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2007;17(2):325-8.
4. Martínez-Balibrea E, Abad A, Martínez-Cardus A, Gines A, Valladares M, Navarro M, et al. UGT1A and

- TYMS genetic variants predict toxicity and response of colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan and fluorouracil combination therapy. *Br J Cancer*. 2010;103(4):581-9.
5. Kristensen MH, Weidinger M, Bzorek M, Pedersen PL, Mejer J. Correlation between thymidylate synthase gene variants, RNA and protein levels in primary colorectal adenocarcinomas. *J Int Med Res*. 2010; 38(2):484-97.
 6. Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH. High prevalence of the IVS14 + 1G>A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene of patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity. *Pharmacogenetics*. 2002;12(7):555-8.
 7. Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH. Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1g>a mutation. *Int J Cancer*. 2002;101(3):253-8.
 8. Van Kuilenburg AB, De Abreu RA, van Gennip AH. Pharmacogenetic and clinical aspects of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Ann Clin Biochem*. 2003;40(Pt 1):41-5.
 9. Lazar A, Jetter A. Pharmacogenetics in oncology: 5-fluorouracil and the dihydropyrimidine dehydrogenase. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(28-29):1501-4.
 10. Lurje G, Manegold PC, Ning Y, Pohl A, Zhang W, Lenz HJ. Thymidylate synthase gene variations: predictive and prognostic markers. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(5):1000-7.
 11. Ciccolini J, Mercier C, Evrard A, Dahan L, Boyer JC, Duffaud F, et al. A rapid and inexpensive method for anticipating severe toxicity to fluorouracil and fluorouracil-based chemotherapy. *Ther Drug Monit*. 2006; 28(5):678-85.
 12. Sharp L, Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a Huge review. *Am J Epidemiol*. 2004;159(5):423-43.
 13. Ofverholm A, Arkblad E, Skrtic S, Albertsson P, Shubbar E, Enerback C. Two cases of 5-fluorouracil toxicity linked with gene variants in the DPYD gene. *Clin Biochem*. 2010; 43(3):331-4.
 14. Van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, Van Lenthe H, De Abreu RA, et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res*. 2000;6(12):4705-12.