

Universidad de Granada



Programa de Doctorado en Farmacia (B15.56.1)

# FARMACOGENÉTICA DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO EN CÁNCER COLORRECTAL

Elena Puerta García

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Elena Puerta García  
ISBN: 978-84-1306-851-0  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/68162>

# AGRADECIMIENTOS

Desde 2014 que empecé este camino, he tenido la ocasión de cruzarme con muchas personas que me han ayudado y guiado durante todo el proceso que culmina hoy en esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis compañeras de laboratorio su buena disposición para ayudarme cuando lo he necesitado: Mabel, Cristina, Adela y María del Mar. También agradecerles todos los buenos ratos compartidos, que han hecho que los ratos duros fueran menos duros y los buenos, mucho más divertidos. Gracias.

También estoy muy agradecida de haber conocido durante mi periodo doctoral a Viviana Ariza, que se ha convertido en una gran amiga y a David Urbano, que fue un verdadero placer trabajar con él.

A Maribel Chinchilla le agradezco infinitamente todas aquellas horas de verano que pasamos revisando historias clínicas en el subsótano del hospital.

A mi familia, le agradezco la paciencia y comprensión durante todos estos años, en los que me he tenido que encerrar en mi despacho a trabajar en esta tesis en vez de pasar el tiempo con ellos.

Y, por último, pero no menos importante, a mi directora, Marisa. Podría rellenar hojas enteras con todo lo que tengo para agradecerle (pero me pidió expresamente que no lo hiciera). Así que, resumiré lo más posible: le agradezco todas sus enseñanzas que me han hecho crecer como persona y como profesional, su paciencia infinita, su disponibilidad casi increíble, su buen humor y, sobre todo, su amistad.

*Elena*

# ÍNDICE

1.	COMPROMISO DE RESPETO DE DERECHOS DE AUTOR/A.....	7
2.	RESUMEN .....	8
2.1.	INTRODUCCIÓN .....	8
2.2.	METODOLOGÍA.....	8
2.3.	RESULTADOS .....	10
2.3.1.	TOXICIDAD.....	10
2.3.2.	SUPERVIVENCIA.....	11
2.4.	CONCLUSIONES .....	11
3.	INTRODUCCIÓN .....	12
3.1.	SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER COLORRECTAL.....	12
3.2.	FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER COLORRECTAL .....	13
3.3.	CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL.....	14
3.3.1.	CLASIFICACIÓN TNM .....	14
3.3.2.	CLASIFICACIÓN DE DUKES .....	15
3.4.	TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL .....	15
3.5.	FARMACOGENÉTICA DEL CÁNCER COLORRECTAL .....	23
3.5.1.	MUTACIONES ASOCIADAS A SUPERVIVENCIA.....	23
3.5.2.	POLIMORFISMOS ASOCIADOS A LA TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO.....	26
4.	OBJETIVOS .....	28
4.1.	JUSTIFICACIÓN.....	28
4.2.	HIPÓTESIS .....	28
4.3.	OBJETIVOS .....	28
4.3.1.	OBJETIVO GENERAL.....	28
4.3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
5.	METODOLOGÍA.....	30
5.1.	TIPO DE ESTUDIO.....	30
5.2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	30
5.3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	30
5.4.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	30
5.5.	VARIABLES .....	30
5.5.1.	VARIABLES DEPENDIENTES.....	30
5.5.2.	VARIABLES INDEPENDIENTES .....	35

5.6.	RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS DEL PACIENTE Y FUENTES DE INFORMACIÓN .....	38
5.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	39
5.7.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE .....	39
5.7.2.	ANÁLISIS LOS MARCADORES GENÉTICOS.....	39
5.7.3.	TOXICIDAD.....	40
5.7.4.	SUPERVIVENCIA.....	41
5.8.	ASPECTOS ÉTICOS.....	42
6.	RESULTADOS .....	43
6.1.	TOXICIDAD.....	43
6.1.1.	PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO .....	43
6.1.2.	SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO.....	47
6.1.3.	TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACILO EN PRIMERA LÍNEA .....	50
6.1.4.	TRATAMIENTO CON CAPECITABINA EN PRIMERA LÍNEA.....	53
6.1.5.	TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO EN PRIMERA LÍNEA.....	55
6.1.6.	TRATAMIENTO CON IRINOTECÁN EN SEGUNDA LÍNEA .....	58
6.2.	SUPERVIVENCIA.....	60
6.2.1.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES.....	60
6.2.2.	CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LOS TUMORES.....	61
6.2.3.	INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y GENÉTICAS EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	61
6.2.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO ESTRATIFICADO POR ECOG .....	63
7.	DISCUSIÓN.....	66
7.1.	TOXICIDAD.....	66
7.2.	SUPERVIVENCIA.....	70
7.3.	LIMITACIONES .....	72
7.3.1.	TOXICIDAD.....	72
7.3.2.	SUPERVIVENCIA.....	72
8.	CONCLUSIONES .....	73
8.1.	CONCLUSIÓN GENERAL.....	73
8.2.	CONCLUSIONES ESPECÍFICAS .....	73
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	74
10.	ANEXO .....	81
10.1.	PÁGINA DE PUBLICACIONES.....	129
10.2.	CERTIFICADO DEL COMITÉ ÉTICO.....	130

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3-1. Vías de señalización de EGFR y PI3K-AKT.....	25
Figura 5-1. Población del estudio en función de la línea de tratamiento quimioterápico .....	40
Figura 5-2. Población de estudio estratificada en función del tratamiento quimioterápico recibido.....	41
Figura 6-1. Gráficas de Supervivencia Global de CCR en función del ECOG y el genotipo de BRAF, PIK3CA9 y PIK3CA20.....	62
Figura 6-2. Gráficas de Supervivencia Global en función del diagnóstico, la histopatología y el genotipo de PIK3CA9, PIK3CA20 en la muestra estratificada por ECOG. ....	65

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3-1. Supervivencia a los 5 años de los pacientes de CCR (ambos sexos) según la clasificación de Dukes .....	13
Tabla 3-2. Clasificación TNM del cáncer de colon.....	14
Tabla 5-1. Alteraciones genéticas determinadas para cada variable dependiente.....	38
Tabla 6-1. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento de primera línea para cáncer colorrectal.....	43
Tabla 6-2. Matriz de desequilibrio de ligamiento (valores de $r^2$ ) en cromosoma 1.....	45
Tabla 6-3. Matriz de desequilibrio de ligamiento (valores de $r^2$ ) en cromosoma 19.....	45
Tabla 6-4. Asociaciones entre toxicidad y variables clínicas, socio-demográficas y genéticas encontradas en los pacientes tratados en primera línea para cáncer colorrectal. ....	47
Tabla 6-5. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento de segunda línea para cáncer colorrectal.....	48
Tabla 6-6. Asociaciones entre toxicidad y variables clínicas, socio-demográficas y genéticas encontradas en los pacientes tratados en segunda línea para cáncer colorrectal.....	50
Tabla 6-7. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento con 5FU en primera línea para cáncer colorrectal. ....	51
Tabla 6-8. Asociaciones entre toxicidad y variables clínicas, socio-demográficas y genéticas encontradas en los pacientes tratados en primera línea con 5FU.....	53
Tabla 6-9. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento con capecitabina en primera línea para cáncer colorrectal. ....	53
Tabla 6-10. Asociaciones entre toxicidad y variables clínicas, socio-demográficas y genéticas encontradas en los pacientes tratados en primera línea con capecitabina. ....	55
Tabla 6-11. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento con oxaliplatino en primera línea para cáncer colorrectal. ....	55
Tabla 6-12. Asociación (multivalente) entre diferentes toxicidades y variables clínicas, socio-demográficas y genéticas en los pacientes tratados en primera línea con oxaliplatino. ....	58
Tabla 6-13. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento con irinotecán en segunda línea para cáncer colorrectal.....	58
Tabla 6-14. Características clínico-patológicas de los 194 pacientes incluidos en el estudio. ...	60
Tabla 6-15. Frecuencias de las mutaciones encontradas en los tumores colorrectales presentes en la población de estudio .....	61

Tabla 6-16. Influencia de las características clínicas, sociodemográficas y genéticas en la supervivencia global de los pacientes con carcinoma colorrectal. .... 62

Tabla 6-17 Asociación entre las características genéticas y clínico-patológicas y la supervivencia global en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal. .... 63

Tabla 6-18. Influencia de las características clínicas, sociodemográficas y genéticas en la supervivencia global estratificada por ECOG. .... 64

Tabla 6-19. Asociación entre las características genéticas y la supervivencia global en pacientes con ECOG 0..... 65

Tabla 10-1.Asociación entre variables clínico-patológicas y reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes durante la primera línea de tratamiento..... 81

Tabla 10-2.Relación entre toxicidad y SNP en pacientes en primera línea de tratamiento para cáncer colorrectal..... 83

*Tabla 10-3.Asociación entre variables clínico-patológicas y reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes durante la segunda línea de tratamiento. .... 91*

Tabla 10-4.Relación entre toxicidad y SNP en pacientes en segunda línea de tratamiento para cáncer colorrectal..... 94

Tabla 10-5.. Asociación entre reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes que incluían 5FU en la primera línea de tratamiento y las variables genéticas y clínico-patológicas estudiadas. .... 101

Tabla 10-6.Asociación entre reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes que incluían Capecitabina en la primera línea de tratamiento y las variables genéticas y clínico-patológicas estudiadas..... 106

Tabla 10-7.Asociación entre reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes que incluían Oxaliplatino en la primera línea de tratamiento y las variables genéticas y clínico-patológicas estudiadas..... 113

Tabla 10-8.Asociación entre reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes que incluían Irinotecán en la segunda línea de tratamiento y las variables genéticas y clínico-patológicas estudiadas..... 122

## 2. RESUMEN

### 2.1. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común a nivel mundial entre los hombres y el segundo más común entre las mujeres. Se distribuye por los cinco continentes, lo que convierte al CCR en un importante tema de salud pública. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el CCR sería en 2020 el cáncer más frecuentemente diagnosticado en España, con 44.321 casos nuevos estimados para ambos sexos. En hombres sería el segundo más diagnosticado, por detrás del cáncer de próstata. En cuanto a las mujeres, también sería el segundo más diagnosticado, por detrás del cáncer de mama.

La quimioterapia utilizada en el tratamiento del CCR, (distintas combinaciones de 5FU o capecitabina con Oxaliplatino e Irinotecán), ocasiona importantes efectos adversos, que hacen necesaria la identificación de biomarcadores capaces de clasificar a los pacientes de manera que se minimice el riesgo de toxicidades severas. Se ha visto que existe variabilidad en cuanto a la aparición e intensidad de efectos tóxicos asociados a la quimioterapia en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR), y que algunas variantes genéticas que afectan al correcto funcionamiento de las proteínas implicadas en el proceso de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ABCB1, DPYD, MTHFR, XRCC1, ERCC1, GSTP1 y UGT1A1) de los quimioterápicos utilizados se han relacionado con su toxicidad.

En cuanto a la supervivencia, las mutaciones en los componentes de las vías de señalización MAPK / ERK (RAS-*BRAF*-MEK-ERK) y PIK3CA / AKT han demostrado disminuir la supervivencia de los pacientes con CCR. Las mutaciones en *KRAS* / *NRAS* y en el exón 20 de *PIK3CA* disminuyen la supervivencia general en un 50% y 33%, respectivamente. La mutación *BRAF* V600E también se ha asociado con un mayor riesgo de muerte.

El objetivo del estudio fue evaluar la influencia de la presencia de marcadores genéticos sobre la toxicidad del tratamiento y la supervivencia de pacientes con CCR.

### 2.2. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en 194 pacientes diagnosticados y tratados para CCR en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada durante el período comprendido desde enero de 2000 hasta diciembre de 2016. Los criterios de exclusión fueron:



presentar neoplasias distintas a CCR y que la información relativa al seguimiento del paciente no estuviera disponible en la historia clínica. El período de seguimiento de cada paciente fue de dos años a partir de su fecha de diagnóstico.

Las variables dependientes fueron la supervivencia global y la toxicidad (grado y tipo) experimentada al tratamiento según los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) del National Cancer Institute.

Como variables independientes se recogieron: esquema de tratamiento quimioterápico, diagnóstico, fecha y edad de diagnóstico, sexo, tamaño del tumor, estadio del tumor según la clasificación TNM de la AJCC (American Joint Committee of Cancer), histopatología, fecha de cirugía, fecha de exitus (si correspondía), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status y modificación de la quimioterapia (reducción de dosis, retraso o suspensión).

El Biobanco de Andalucía facilitó muestras de tejido tumoral parafinado y de tejido sano parafinado procedente de los márgenes libres de la extirpación tumoral (Código de la Colección: 19150007). Se extrajo el ADN mediante el QIAamp DNA Mini Kit siguiendo las instrucciones del fabricante y para conservarlo se guardó a -40°C. Las muestras se genotiparon mediante Real-Time PCR con sondas TaqMan®. El 20% de las muestras fueron genotipadas de nuevo por secuenciación de Sanger a modo de control.

En el tejido sano, se analizaron los siguientes polimorfismos: *DPYD*\*2A (IVS14 + 1G>A, rs3918290), *DPYD*\*13 p.Ile56Ser (c.1679T>A, rs55886062), *DPYD* p.Asp949Val (c.2846A>T, rs67376798), *DPYD* p.Phe632Phe (c.1896T>C, rs17376848), *ABCB1* p.Ile1145Ile (c.3435T>C, rs1045642), *MTHFR* p.Ala222Val (c.677C>T, rs1801133), *MTHFR* p.Glu470Ala (c.1286A>C, rs1801131), *XRCC1* p.Gln399Arg (c.1196A>G, rs25487), *XRCC1* p.Arg194Trp (c.580C>T, rs1799782), *ERCC1* p.Asn118Asn (c.354T>C, rs11615), *ERCC1* p.Gln504Glu (c.\*197G>T, rs3212986), *GSTP1* p.Ile105Val (c.313A>G, rs1695), *UGT1A1*\*6 (c.211G>A, rs4148323).

En el tejido tumoral, se analizaron las siguientes mutaciones: *KRAS* codones 12, 13 y 61 (rs121913529, rs121913530, rs121913535, rs112445441, rs17851045, rs121913238, rs121913240), *NRAS* codones 12, 13 y 61 (rs121913237, rs121434596, rs11554290, rs121913254), *BRAF* (rs113488022), *PIK3CA* exones 9 y 20 (rs121913273, rs104886003, rs121913281, rs121913279).

En cuanto a la toxicidad, el programa utilizado para el análisis estadístico fue R 2.3.0<sup>1</sup>. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante un modelo de regresión logística para obtener las OR, 95% CI y los p-values y se tuvieron en cuenta todos los resultados del bivariante (variables clínicas y genéticas) con  $p < 0.1$ . El nivel de significación considerado para todos los tests fue  $p < 0.05$ . Se realizó un primer análisis del total de la muestra en primera (194 pacientes) y en segunda línea (86 pacientes). Posteriormente se realizó un segundo análisis estratificando la muestra según tratamiento.

Para evaluar la influencia de las variables clínicas, genéticas y sociodemográficas en la supervivencia, se utilizaron el método de Kaplan-Meier y el log-rank test. En el análisis multivariante, se utilizó el modelo de los riesgos proporcionales o regresión de Cox para obtener los hazards ratio ajustados (HR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) y así localizar los posibles factores pronósticos de supervivencia. El nivel de significación para todos los tests fue  $p < 0.05$ . El programa utilizado para el análisis de supervivencia fue EZR 1.35 (R 2.3.0)<sup>2</sup>. Se realizó un segundo análisis estadístico estratificado para explorar el efecto de las mutaciones estudiadas en pacientes con diferentes grados de ECOG, de manera que los grupos fueran más homogéneos y efecto de ECOG no se superpusiera al de los genes.

## 2.3. RESULTADOS

### 2.3.1. TOXICIDAD

Las variantes para *DPYD* rs3918290, *DPYD* rs55886062 y *UGT1A1* rs4148323 resultaron monomórficas en esta muestra de pacientes.

En primera línea, se asoció con toxicidad hematológica el genotipo AG de *DPYD* rs17376848 (OR=4.85; IC95%, 1.23-23.65;  $p=0.03$ ); con toxicidad respiratoria al alelo G de *GSTP1* (OR=3.01; IC95%, 1.43-6.72;  $p=0.005$ ) y al alelo T de *MTHFR* rs1801133 (OR=2.51; IC95%, 1.10-6.10;  $p=0.03$ ); el alelo G de *GSTP1* con toxicidad cardiovascular (OR=4.05; IC95%, 1.40-13.50;  $p=0.01$ ); el genotipo GG de *ERCC1* rs11615 con toxicidad neurológica (OR=3.98; IC95%, 1.17-19.38) y con astenia (OR=2.91; IC95%, 1.32-6.64;  $p=0.08$ ); el alelo T de *XRCC1* rs1799782 (OR=0.31; IC95%, 0.10-0.82;  $p=0.03$ ) y el alelo G de *GSTP1* (OR=1.81; IC95%, 1.52-2.89;  $p=0.01$ ) con toxicidad cutánea.

En segunda línea, se asociaron el alelo T de *XRCC1* rs1799782 con astenia (OR=0.17; IC95%, 0.03-0.69;  $p=0.03$ ) y el alelo T de *XRCC1* rs25487 con toxicidad gastrointestinal (OR=3.03; IC95%, 1.47-7.01;  $p=0.005$ ).

Por subgrupos de tratamiento, en el grupo de 5FU, se asociaron en el grupo de 5FU el genotipo AG de *DPYD* rs17376848 con toxicidad hematológica (RR=2.76; IC95%, 2.11-3.62;  $p=0.003$ ), el

alelo T de *ABCB1* rs1045642 con la necesidad de ajuste del tratamiento debido a la toxicidad (OR=3.06; IC95%, 1.32-7.69; p=0.01), y el genotipo CC de rs1045642 con toxicidad gastrointestinal (OR=5.80; IC95%, 1.40-40.37; p=0.03).

En el grupo de capecitabina, el genotipo CC de *MTHFR* rs1801131 se relacionó con la astenia (OR=3.48; IC95%, 1.81-6.66; p=0.009).

En el grupo de oxaliplatino, el genotipo TT de rs1045642 se asoció con la necesidad de ajuste del tratamiento (OR=0.32; IC95%, 0.12-0.82; p=0.02), el genotipo GG de *ERCC1* rs11615 con astenia (OR=3.01; IC95%, 1.30-7.32; p=0.01), y el genotipo GG de rs1615 *GSTP1* con la toxicidad respiratoria (OR=5.07; IC95%,1.41-16.8; p=0.009).

### 2.3.2. SUPERVIVENCIA

Los pacientes con ECOG de 0 presentaron menor riesgo de muerte (HR = 0.17, IC95%, 0.10 - 0.31, p=1656x10<sup>-9</sup>) en comparación con un ECOG más alto. La única asociación genética independiente fue entre la mutación *PIK3CA20* (H1047Y; rs121913281) y un mayor riesgo de muerte (HR = 8.93, IC95%, 1.20-66.57, p = 0.03268). No se encontró asociación entre el resto de las mutaciones analizadas y la supervivencia general.

Para explorar el efecto de las mutaciones en pacientes con diferentes grados de ECOG, se realizó un análisis estratificado. El análisis multivariante confirmó que ambas mutaciones *PIK3CA* se asociaron con un mayor riesgo de muerte en pacientes con ECOG 0: E545K (HR = 5.49, IC95%, 1.28-23.51, p = 0.021720) y H1047Y (HR = 53.49%, 4.63-617.40, p = 0,001429). Además, los pacientes diagnosticados con cáncer de colon tenían un mayor riesgo de muerte que aquellos diagnosticados con cáncer rectal (HR = 5.95, IC95%, 1.42-25.02, p = 0.014870). No se encontró asociación en el grupo de pacientes con ECOG mayor de 0.

## 2.4. CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que los pacientes con ECOG 0 que presentan mutaciones en el gen *PIK3CA*, tanto en el exón 9 (E545K) como en el exón 20 (H1047Y) tienen mayor riesgo de muerte que los pacientes con el gen no mutado. En cuanto a los polimorfismos genéticos, rs17376848 de *DPYD*, rs1801131 y rs1801133 de *MTHFR*, rs1799782 y rs25487 de *XRCC1*, rs11615 de *ERCC1* y rs1695 *GSTP1* están asociados a la aparición de distintos efectos tóxicos durante el tratamiento quimioterápico del CCR, aunque no pueden considerarse como factores de riesgo de toxicidad severa (grados 3 y 4).

## 3. INTRODUCCIÓN

### 3.1. SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común a nivel mundial entre los hombres y el segundo más común entre las mujeres<sup>3</sup>.

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en 2020 el cáncer más frecuentemente diagnosticado en España sería el CCR, con 44.321 casos nuevos estimados para ambos sexos. En hombres sería el segundo más diagnosticado, por detrás del cáncer de próstata, con 26.044 casos. En cuanto a las mujeres, también sería el segundo más diagnosticado, por detrás del cáncer de mama, con 18.187 nuevos casos<sup>4</sup>.

La edad media de presentación es 70-71 años, y la mayoría de los pacientes tienen más de 50 años en el momento del diagnóstico, pero no hay que olvidar que también puede aparecer en personas más jóvenes. Afecta a hombres y mujeres casi por igual<sup>5</sup>.

En relación a la mortalidad, de acuerdo con la última información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística en diciembre de 2018, correspondiente al año 2017, el CCR fue el segundo tumor responsable de mayor número de muertes en ambos sexos (reducción del 2,4% respecto al año previo). Entre los varones, los responsables del mayor número de fallecimientos fueron el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal (reducción del 3,5%). En mujeres, ocupa el tercer lugar después del cáncer de mama y pulmón<sup>5</sup>.

En cualquier caso, la mortalidad de cáncer de colon parece que cambia de forma más rápida que en otros tumores, debido a los cambios en el estilo de vida y en la dieta. Sin embargo, la mayor reducción de la incidencia y de la mortalidad del cáncer colorrectal viene dada por una mejoría en los métodos de cribado<sup>5</sup>.

Aproximadamente un 54% de los pacientes que sufren un cáncer de colon en España sobreviven más de 5 años<sup>6</sup>. Se trata de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad. En el caso de los tumores avanzados se está consiguiendo prolongar la mediana de supervivencia a más de 2 años. Los resultados de supervivencia global a los 5 años para cada uno de los estadios clínicos, son similares a los del cáncer de recto, aunque en general el pronóstico del cáncer de colon es mejor<sup>6</sup>. La Tabla 3-1 muestra la supervivencia a los 5 años de los pacientes de CCR según estadios, siguiendo la clasificación de Dukes.

Tabla 3-1. Supervivencia a los 5 años de los pacientes de CCR (ambos sexos) según la clasificación de Dukes

ESTADÍO SEGÚN DUKES	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS
Estadío A	90-92%
Estadío B	50-75%
Estadío C	25-55%
Estadío D	Menos del 8%

### 3.2. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER COLORRECTAL

En vez de hablar de causas directas, que se desconocen en la mayoría de los casos, en el CCR se habla de factores de riesgo, que son condiciones que predisponen o aumentan las probabilidades de padecerlo. Pueden ser varios y darse a la vez<sup>57</sup>:

- **Factores dietéticos:** Dieta muy rica en grasas, y pobre en frutas y verduras frescas. También son considerados como factores de riesgo el sedentarismo y consumir con frecuencia tabaco y/o alcohol.
- **Envejecimiento:** El CCR es mucho más común después de los 50 años de edad.
- **Pólipos en el colon o/y recto:** - Los pólipos pueden ser neoplásicos (adenomas tubulares, vellosos o túbulo-vellosos) o no neoplásicos (hiperplásicos, inflamatorios). El riesgo de desarrollar un cáncer en el pólipo será diferente según el tipo de pólipo.
- **Enfermedades intestinales inflamatorias:** sobre todo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- **Cáncer colorrectal previo:** Haber tenido un cáncer colorrectal previo aumenta el riesgo de un segundo cáncer colorrectal.
- **Factores genéticos o familiares:** Hasta un 25% de los pacientes tienen un familiar afecto y en < 10% existe un componente hereditario. Ciertas enfermedades hereditarias predisponen a la aparición de CCR (síndrome de poliposis familiar, enfermedades intestinales inflamatorias y síndrome de Lynch). Los pacientes con síndrome de Lynch, desarrollarán múltiples tumores, incluido CRC, a una edad temprana (entre 20 y 30 años).

### 3.3. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

#### 3.3.1. CLASIFICACIÓN TNM

El sistema TNM es el método de estadificación de neoplasias desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer). Es una herramienta útil para establecer el pronóstico inicial, la decisión terapéutica y la evaluación tras tratamiento del tumor. Se basa en la hipótesis de que los tumores de misma procedencia e histología tienen patrones de extensión y crecimiento similares<sup>8</sup>. Sin embargo, el comportamiento del CCR no siempre refleja las características fisiopatológicas que corresponden al lugar que ocupa en la clasificación. El CCR es el resultado de una acumulación de alteraciones tanto genómicas como epigenómicas; por lo tanto, el fenotipo será el producto de la información recogida en el genoma regulada y modificada por los eventos moleculares ocurridos durante la transcripción y la traducción<sup>9</sup>. Es esencial desarrollar el conocimiento de la base genética del CCR, los eventos moleculares post-transcripcionales ocurridos y su temporalidad para intentar predecir el comportamiento clínico y farmacológico del tumor. La Tabla 3-2. Clasificación TNM del cáncer de colon.

Tabla 3-2. Clasificación TNM del cáncer de colon

<b>TUMOR PRIMARIO (T)</b>	
<b>Tx</b>	No se puede evaluar
<b>T0</b>	No hay pruebas de tumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia
<b>T1</b>	Invade submucosa
<b>T2</b>	Invade muscularis propia
<b>T3</b>	Invade muscularis propia y alcanza tejidos pericólicas
<b>T4a</b>	Penetra en peritoneo visceral
<b>T4b</b>	Invade o se adhiere a otros órganos o estructuras
<b>GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)</b>	
<b>Nx</b>	No se pueden evaluar los ganglios regionales
<b>N0</b>	No hay metástasis en ganglios regionales
<b>N1</b>	Metástasis en 1-3 ganglios regionales
<b>N1a</b>	Metástasis en 1 ganglio regional
<b>N1b</b>	Metástasis en 2-3 ganglios regionales
<b>N1c</b>	Depósitos tumorales en subserosa, tejidos mesentéricos o perirrectales sin metástasis ganglionar
<b>N2</b>	Metástasis en ≥ 4 ganglios regionales
<b>N2a</b>	Metástasis en 4-6 ganglios regionales
<b>N2b</b>	Metástasis en ≥ 7 ganglios regionales
<b>METÁSTASIS A DISTANCIA (M)</b>	
<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia
<b>M1</b>	Hay metástasis a distancia
<b>M1a</b>	La metástasis está en un órgano (hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)
<b>M2b</b>	Metástasis > 1 órgano o en peritoneo

### 3.3.2. CLASIFICACIÓN DE DUKES

Gradación para el estadiaje de los carcinomas de colon y recto. Tiene implicaciones pronósticas y para planificar el tratamiento adecuado. En la versión modificada por Astler y Coller, que se emplea actualmente, se clasifican así<sup>10</sup>:

- **Dukes A:** no llega a la muscular propia;
- **Dukes B1:** infiltra hasta la muscular propia;
- **Dukes B2:** sobrepasa la muscular propia y llega a la serosa o a la grasa pericólica;
- **Dukes C1:** B1 con metástasis ganglionares;
- **Dukes C2:** B2 con metástasis ganglionares;
- **Dukes D:** metástasis a distancia (hígado, peritoneo, pulmón, otras).

### 3.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL

El tratamiento dependerá del estadiaje TNM del tumor<sup>11</sup>. El tratamiento que se describe a continuación es el recogido por el National Cancer Institute en su página web para profesionales (última revisión en 2019)<sup>11</sup>.

#### 3.4.1.1. ESTADÍO 0

##### *Cáncer de colon*

Las opciones de tratamiento estándar del cáncer de colon en estadio 0 son las siguientes:

- Extirpación local o polipetomía simple con márgenes limpios.
- Resección del colon para lesiones más grandes que no son susceptibles de extirpación local. Los cánceres de colon en etapa I han crecido más profundamente hacia las capas de la pared del colon, pero no se han propagado fuera de la pared del colon en sí (ni hacia los ganglios linfáticos adyacentes).

##### *Cáncer de recto*

El cáncer de recto en estadio 0 o carcinoma in situ es el tipo de lesión rectal más superficial y se limita a la mucosa sin invasión de la lámina propia. El tratamiento estándar es la polipetomía o cirugía.

#### 3.4.1.2. ESTADÍO I

##### *Cáncer de colon*

El tumor ha crecido hacia las capas de la pared del colon, pero no se ha propagado fuera de la pared o hacia los ganglios linfáticos adyacentes.

En el estadio I se incluyen tumores que formaron parte de un pólipo. Si el pólipo se extrae completamente durante la colonoscopia, sin células cancerosas en los márgenes de la muestra obtenida, puede que no sea necesario administrar otro tratamiento.

Podría recomendarse una cirugía mayor si:

- El tumor en el pólipo es de alto grado
- Hay células cancerosas en los márgenes de la muestra extraída
- El pólipo no se pudo extirpar completamente
- El pólipo fue extraído en muchos fragmentos.

Para los tumores que no proceden de un pólipo, el tratamiento convencional consiste en colectomía parcial y, por lo general, no se necesitará tratamiento adicional.

### *Cáncer de recto*

Los tumores en estadio I se diseminan por debajo de la mucosa dentro de la submucosa (T1) o la pared muscular intestinal (T2), pero no atraviesan la pared. Debido a su naturaleza localizada en el momento de la presentación inicial, el cáncer de recto en estadio I tiene una tasa de curación alta. El tratamiento estándar del cáncer de recto en estadio I es la cirugía con quimiorradioterapia o sin ésta.

#### *3.4.1.3. ESTADÍO II*

### *Cáncer de colon*

Las opciones de tratamiento estándar del cáncer de colon en estadio II son las siguientes:

- Resección quirúrgica amplia y anastomosis.
- Quimioterapia adyuvante

El posible valor de la quimioterapia adyuvante para los pacientes con cáncer de colon en estadio II es polémico. Aunque es posible que determinados subgrupos de pacientes con cáncer de colon en estadio II tengan un riesgo de recidiva superior al promedio (incluso aquellos con características anatómicas como adherencia tumoral a estructuras adyacentes, perforación y obstrucción completa). Los datos probatorios son contradictorios sobre la quimioterapia de 5-fluorouracilo (5-FU) y su relación con una mejora de la SG en comparación con la cirugía sola.

Las características de los pacientes con cáncer de colon en estadio II que se vinculan con un aumento del riesgo de recidiva incluyen los siguientes aspectos:

- Muestra inadecuada de ganglios linfáticos.
- Enfermedad T4.
- Compromiso del peritoneo visceral.
- Tipo histológico con diferenciación precaria.

La decisión de utilizar quimioterapia adyuvante para los pacientes con cáncer de colon en estadio II es complicada y exige un análisis cuidadoso por parte de los pacientes y sus médicos.



Para la mayoría de los pacientes no se indica la terapia adyuvante a menos que participen en un ensayo clínico.

### *Cáncer de recto*

Las opciones de tratamiento estándar del cáncer de recto en estadios II y III son las siguientes:

- Cirugía.
- Quimiorradioterapia preoperatoria.
- Ciclo corto de radioterapia preoperatoria seguido de cirugía y quimioterapia.
- Quimiorradioterapia posoperatoria.
- Quimiorradioterapia primaria seguida de vigilancia intensiva para pacientes con respuesta clínica completa.

#### ➤ Regímenes quimioterapéuticos

Muchos oncólogos académicos recomiendan que se use el régimen de LV, 5-FU y oxaliplatino (FOLFOX) como la quimioterapia adyuvante para el cáncer de recto. Sin embargo, no hay datos sobre el cáncer de recto que sustenten este enfoque. FOLFOX se usó en el grupo estándar del último estudio intergrupar en el que se evaluó la quimioterapia adyuvante para el cáncer de recto. En un ensayo del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-E5202 [NCT00217737]), se asignó al azar a pacientes de cáncer de recto en estadios II o III que recibieron quimiorradioterapia preoperatoria o posoperatoria a recibir 6 meses de FOLFOX, con bevacizumab o sin este, pero este ensayo se cerró por inscripción insuficiente y no hay datos de eficacia.

#### *3.4.1.4. ESTADÍO III*

### *Cáncer de colon*

En el cáncer de colon en estadio III hay compromiso ganglionar. En los estudios se indicó que el número de ganglios linfáticos comprometidos afecta el pronóstico; los pacientes con compromiso de 1 a 3 ganglios linfáticos tienen una supervivencia significativamente mejor que los pacientes con compromiso de 4 o más ganglios.

Las opciones de tratamiento estándar del cáncer de colon en estadio III son las siguientes:

- **Cirugía:** para el cáncer de colon en estadio III, se indica resección quirúrgica amplia y anastomosis.
- **Quimioterapia adyuvante:**

#### ➤ Regímenes quimioterapéuticos antes del año 2000

Antes del año 2000, el 5-fluorouracilo (5-FU) era la única quimioterapia citotóxica disponible en el entorno adyuvante para pacientes con cáncer de colon en estadio III. El 5-fluorouracilo es

un análogo del uracilo, un componente del ácido ribonucleico. Se cree que el fármaco funciona como un antimetabolito. Después de la conversión intracelular al desoxinucleótido activo, interfiere con la síntesis de ADN al bloquear la conversión del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico por la enzima celular timidilato sintetasa. El fluorouracilo también puede interferir con la síntesis de ARN<sup>12</sup>.

➤ Regímenes quimioterapéuticos después del año 2000

#### Capecitabina

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que actúa como un precursor administrado por vía oral de la porción citotóxica 5-fluorouracil (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos<sup>13</sup>. En dos estudios se demostró la equivalencia de la capecitabina y el 5-FU con LV para los pacientes con cáncer de colon metastásico<sup>14,15</sup>. Para los pacientes con cáncer de colon en estadio III, la capecitabina proporciona desenlaces equivalentes al 5-FU y LV intravenosos.

#### Oxaliplatino

El oxaliplatino es un principio activo antineoplásico que pertenece a una clase nueva de compuestos de platino, en los que el átomo forma un complejo con un 1,2-diaminociclohexano (DACH) y un grupo oxalato. Los estudios realizados sobre el mecanismo de acción del oxaliplatino —aunque todavía no se ha elucidado del todo— muestran que los derivados hidratados que resultan de la biotransformación del oxaliplatino interaccionan con el ADN y forman puentes intra e intercatenarios que provocan la interrupción de la síntesis de ADN y, como consecuencia de ello, la actividad citotóxica y antitumoral<sup>16</sup>. El oxaliplatino tiene una actividad importante cuando se combina con 5-FU y LV en pacientes de cáncer colorrectal metastásico.

La mayoría de los médicos han adoptado el régimen FOLFOX como el tratamiento estándar debido a las preocupaciones sobre la toxicidad del FLOX semanal. FOLFOX se ha convertido en el estándar de referencia para la próxima generación de ensayos clínicos de pacientes con cáncer de colon en estadio III<sup>17</sup>.

#### Capecitabina y oxaliplatino

La combinación de capecitabina y oxaliplatino (CAPOX) es un tratamiento estándar aceptado para pacientes con cáncer de colon metastásico, y desde unos años también se ha convertido en un régimen estándar aceptable para los pacientes de cáncer de colon en estadio III.

La duración de la terapia adyuvante con oxaliplatino se ha vuelto un tema de debate debido a la tasa elevada de neuropatía incapacitante. El estudio IDEA<sup>18</sup> ha generado mucho debate

acerca de la duración óptima del tratamiento. Se recomienda que los pacientes y los médicos evalúen las ventajas y desventajas de una posible eficacia reducida del tratamiento de 3 meses frente a un aumento definitivo del riesgo de toxicidad, en especial de la neuropatía. CAPOX parece ser un poco más activo que FOLFOX en el entorno adyuvante.

#### 3.4.1.5. ESTADÍO IV

##### *Cáncer de colon*

En el cáncer de colon en estadio IV hay enfermedad metastásica. El tratamiento del cáncer de colon recidivante depende de los sitios de enfermedad recidivante que se verifiquen durante el examen físico o en los estudios radiográficos.

Las opciones de tratamiento del cáncer de colon en estadio IV son las siguientes:

1. Resección quirúrgica del cáncer con recidiva local.
2. Resección quirúrgica y anastomosis o derivación de una lesión primaria obstructiva o hemorrágica para determinados casos metastásicos.
3. Resección de metástasis hepáticas para determinados pacientes que tienen metástasis (la tasa de curación a 5 años para la resección de metástasis solitarias o combinadas excede 20 %) o ablación en determinados pacientes.
4. Resección de metástasis aisladas pulmonares u ováricas en determinados pacientes.
5. Radioterapia paliativa.
6. Quimioterapia paliativa.
7. Terapia dirigida.
8. Participación en ensayos clínicos en los que se evalúan nuevos fármacos y terapias biológicas.
9. Participación en ensayos clínicos en los que se comparan varios regímenes quimioterapéuticos o terapias biológicas, solos o en combinación.

##### ➤ *Quimioterapia y terapia dirigida*

Los siguientes son fármacos activos aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para pacientes de cáncer colorrectal metastásico, que se usan solos o combinados con otros fármacos:

##### 5-fluorouracilo

Cuando el 5-FU era el único fármaco de quimioterapia activo, en los ensayos de pacientes con enfermedad local avanzada, irreseccable o metastásica se encontraron respuestas parciales, prolongación del tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (TTP)<sup>19</sup> y mejora de la supervivencia y calidad de vida para los pacientes que recibieron quimioterapia versus el

mejor cuidado médico de apoyo<sup>20,21</sup>. En varios ensayos se analizaron la actividad y los efectos tóxicos de diversos regímenes de 5-FU y LV con diferentes dosis y esquemas de administración; en esencia, se observaron resultados equivalentes con una mediana de supervivencia de cerca de 12 meses<sup>22</sup>.

#### Capecitabina

Antes del advenimiento de la quimioterapia multifarmacológica, en dos estudios aleatorizados se vinculó a la capecitabina con una eficacia equivalente en comparación a la del régimen de la Mayo Clinic de 5-FU y LV<sup>14,15</sup>.

#### Irinotecán

Irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. El irinotecán es metabolizado en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, que se ha revelado más activo que el irinotecán sobre la topoisomerasa I purificada y más citotóxico sobre varias líneas de células tumorales murinas o humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por el *irinotecán* o el SN-38 induce lesiones en las cadenas simples del ADN que bloquean la replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica está en función del tiempo y es específica de la fase S<sup>23</sup>. En tres estudios aleatorizados se describieron mejores tasas de respuesta, SSP y SG cuando irinotecán u oxaliplatino se combinaron con 5-FU y LV<sup>24,25</sup>.

#### Oxaliplatino

En ensayos aleatorizados de fase III se abordó la equivalencia de usar capecitabina en lugar de una infusión de 5-FU. En dos estudios de fase III se evaluó el uso de 5-FU y oxaliplatino (FUOX) versus capecitabina y oxaliplatino (CAPOX)<sup>26,27</sup>. Cuando se utiliza un régimen a base de oxaliplatino como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico, el régimen de CAPOX no es inferior al régimen de FUOX.

Antes de disponerse de cetuximab, panitumumab, bevacizumab y aflibercept para la terapia de segunda línea, la quimioterapia de segunda línea con irinotecán en pacientes tratados con 5-FU y LV como terapia de primera línea demostró una mejora de la SG en comparación con una infusión de 5-FU o el uso de cuidados médicos de apoyo<sup>28,29</sup>.

#### Bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado que se une al VEGF. Es aceptable añadir bevacizumab a FOLFIRI o FOLFOX para pacientes que reciben tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico.

### Cetuximab

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado contra el EGFR. Debido a que el cetuximab afecta la señalización de tirosina cinasa en la superficie de la membrana celular, los tumores con mutaciones que causan activación de las vías descendientes del EGFR como las mutaciones en *KRAS*, no son sensibles a sus efectos. Añadir el cetuximab a una quimioterapia multifarmacológica mejora la supervivencia en los pacientes con cáncer de colon que carecen de una mutación en *KRAS* (es decir, *KRAS wild type*). Cabe resaltar que los pacientes cuyos tumores expresan una mutación en *KRAS* quizás tengan desenlaces más precarios cuando el cetuximab se agrega a regímenes de quimioterapia multifarmacológica que contienen bevacizumab.

### Aflibercept

El aflibercept es una molécula anti-VEGF nueva que se evalúa como componente de la terapia de segunda línea para pacientes de cáncer colorrectal metastásico.

### Ramucirumab

El ramucirumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une al receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular.

### Panitumumab

El panitumumab es un anticuerpo totalmente humanizado contra el EGFR. La FDA aprobó el panitumumab para su uso en pacientes de cáncer colorrectal metastásico resistente a la quimioterapia<sup>30</sup>. En ensayos clínicos, se demostró la eficacia de panitumumab como fármaco único o de terapia combinada, lo que fue congruente con los efectos de cetuximab en la SSP y la SG. Parece que hay un efecto de clase homogéneo.

### Regorafenib

El regorafenib es un inhibidor de múltiples vías de la tirosina cinasa, como el VEGF. En septiembre de 2012, la FDA aprobó (ver documento en inglés) el uso de regorafenib en pacientes cuya enfermedad había progresado durante tratamientos previos.

### TAS-102

El TAS-102 es una combinación de administración oral de trifluridina (un análogo del nucleósido timidina) y clorhidrato de tipiracilo (un inhibidor de la timidina fosforilasa). La trifluridina, en su forma de trifosfato inhibe la timidilato sintasa; por lo tanto, esta forma de trifluridina tiene efecto antitumoral. El clorhidrato de tipiracilo es un inhibidor potente de la timidina fosforilasa, que degrada la trifluridina de manera activa. La combinación de

trifluridina y tipiracilo hace posible que se mantengan suficientes concentraciones plasmáticas de trifluridina.

### Pembrolizumab

Alrededor de 4 % de los pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV tendrán tumores con microsatélites inestables, lo que también se conoce como inestabilidad microsatelital alta (IMS-A). El fenotipo IMS-A se relaciona con defectos en la línea germinal de los genes MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2, y es el fenotipo principal que se observa en tumores de pacientes con cáncer colorrectal sin poliposis hereditario (HNPCC) o síndrome de Lynch. También es posible que los pacientes expresen el fenotipo IMS-A debido al silenciamiento de uno de los genes por un proceso llamado metilación del ADN. La evaluación de la inestabilidad microsatelital se realiza mediante pruebas genéticas moleculares que determinan la inestabilidad microsatelital en el tejido tumoral o mediante análisis inmunohistoquímico que detecta la ausencia de proteínas de reparación de errores de emparejamiento.

### *Cáncer de recto*

#### ➤ *Quimioterapia de primera línea y terapia dirigida*

Los siguientes son fármacos activos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para pacientes de cáncer colorrectal metastásico, que se usan solos o combinados con otros fármacos:

- ✓ Fluorouracilo (5-FU).
- ✓ Irinotecán.
- ✓ Oxaliplatino.
- ✓ Capecitabina.
- ✓ Bevacizumab.
- ✓ FOLFOXIRI (irinotecán, oxaliplatino, leucovorin [LV] y 5-FU).
- ✓ Cetuximab.
- ✓ Aflibercept.
- ✓ Ramucirumab.
- ✓ Panitumumab.
- ✓ Regorafenib.
- ✓ TAS-102.
- ✓ Pembrolizumab.

### 3.5. FARMACOGENÉTICA DEL CÁNCER COLORRECTAL

#### 3.5.1. MUTACIONES ASOCIADAS A SUPERVIVENCIA

Desde el año 2000 hasta el 2014, la tasa de muerte por CRC ha disminuido un 34% en la población mayor de 50 años, en parte debido a la implantación de técnicas de screening y a la mejora en el tratamiento de los estadios III (quimioterapia preoperatoria) y IV (tratamiento de metástasis con anticuerpos monoclonales)<sup>31</sup>. Sin embargo, la disminución de la tasa de mortalidad parece ser menos importante en los pacientes que presentan tumores con mutaciones en la vía de señalización del EGFR, ya que, como se ha publicado recientemente en algunas revisiones sobre el tema<sup>7,32</sup>, dichas mutaciones parecen ser biomarcadores de mal pronóstico.

##### 3.5.1.1. FAMILIA RAS

La familia Ras comprende a 3 oncogenes: Harvey RAS (*HRAS*), Kirsten RAS (*KRAS*) y neuroblastoma RAS (*NRAS*). Se localizan en 12p12. Sus proteínas producto, del mismo nombre, presentan actividad GTPasa y participan en múltiples rutas que afectan a la apoptosis, migración, quimiotaxis, diferenciación y progresión celular. Algunos estudios han sugerido que existen diferencias en la cascada de señalización iniciada en función de la isoforma. Así K-ras activaría preferentemente la vía RAF-MEK-ERK mientras que H-ras activaría la vía AKT-PIK3<sup>33,34</sup>. Las mutaciones en los genes Ras suelen afectar al dominio GTPasa de la proteína, la cual pierde la capacidad de hidrolizar la molécula de GTP a la que está unida en su forma activa para pasar a la forma inactiva. Así, la proteína queda activada constitutivamente de forma que las distintas rutas en las que intervienen pueden ser iniciadas en ausencia de un estímulo externo<sup>35,36</sup>. De forma general, las mutaciones más frecuentes para las tres isoformas son las transversiones G>A, G>T y G>C<sup>37</sup> en los codones 12, 13 y 61. También se han encontrado mutaciones en los codones 146, 10, 11, 15, 18 y 22, aunque todavía no se conoce su importancia clínica<sup>38,39</sup>. El 80% de las mutaciones de *KRAS* se producen en el codón 12, mientras que el 60% de las mutaciones de *NRAS* tienen lugar en el codón 61. Las mutaciones de *HRAS* se reparten casi equitativamente entre los codones 12 y 61.

*KRAS* es el más frecuentemente mutado predominando en CCR, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer pancreático<sup>40</sup>. Las mutaciones más frecuentes en CCR son p.G12D, p.G12V y p.G13D. Se han descrito algunos pacientes con mutaciones p.G12C<sup>41</sup>. La proteína producto del gen *KRAS* mutado se ha asociado con peor pronóstico, menor supervivencia en CCR que expresan EFGR y con resistencia a fármacos anti-EFGR como cetuximab y panitumumab. Esta resistencia es debida a la activación constitutiva de la vía de las MAPK independientemente de

la actividad del EFGR, por lo que se ha sugerido que mutaciones en *NRAS* y *HRAS* también podrían conferirle<sup>42,43</sup>.

Se han encontrado mutaciones de *HRAS* (p.Q61R) en cáncer urotelial de vejiga<sup>44</sup> y, aunque en CCR sólo se han encontrado niveles altos de expresión de la proteína no mutada, se cree puede tener un papel en el desarrollo de este tumor, siendo necesario realizar estudios que confirmen este hecho<sup>45,46</sup>. *HRAS* ha demostrado ser un agente transformador más potente que *KRAS* en la línea celular Caco-2. *HRAS* promueve la activación de genes que controlan la morfología celular y la transición epitelial-mesenquimal mientras *KRAS* activa genes que controlan la adhesión, el desarrollo y el ciclo celular<sup>47</sup>.

Se ha descrito la mutación p.Q61R de *NRAS* en melanoma hereditario. *NRAS* favorece la apoptosis por lo que su activación celular de forma constitutiva evitará este mecanismo promoviendo el crecimiento celular descontrolado<sup>48</sup>. En CCR se ha visto que las mutaciones de *KRAS* y *NRAS* no suelen presentarse en el mismo fenotipo de tumor. *KRASG12D* promueve el crecimiento del epitelio colónico mientras que *NRASG12D* confiere resistencia a la apoptosis<sup>49</sup>. Se ha sugerido que las mutaciones en *KRAS* y *NRAS* podrían ser mutuamente excluyentes y que *NRAS* mutada aparecería en situaciones donde los estímulos apoptóticos sean constantes como ocurre en un contexto de inflamación crónica<sup>50</sup>.

### 3.5.1.2. BRAF

Es un protooncogen que se localiza en 7q34 y que pertenece a la familia RAF. Esta familia consta de tres proteínas: ARAF, BRAF y CRAF (también conocida como RAF1) con actividad serin-treonin quinasa que actúan en la vía RAS-RAF-MAPK (Figura 3-1). Cuando son fosforiladas activan a MEK1 y MEK2 que a su vez fosforilan a ERK1 y a ERK2, las cuales pertenecen a un subgrupo de “mitogen-activated protein kinases” o MAPKs. ERK continúa la cascada activando a ELK1, entre otros factores de transcripción, que promueve la proliferación y la diferenciación celular<sup>50,51</sup>. El 90% de las mutaciones observadas en *BRAF* se corresponden con la transversión de adenina por timina en la posición 1799, lo que da lugar a la sustitución de valina por glutamato en el codón 600. La mutación p.V600E multiplica por diez la actividad de BRAF promoviendo la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis en el epitelio colónico y es 138 veces más potente que *BRAF*<sup>wt</sup> transformando las células normales en cancerígenas, siendo un oncogén más potente que *KRASG12V*. En CRC se han encontrado otras mutaciones de *BRAF* pero con frecuencia mucho menor<sup>52,53</sup>. *BRAF* mutado se ha asociado fuertemente MSI-H en CCR esporádicos. Sin embargo, la mutación no se observa en pacientes con Síndrome de Lynch, a pesar del alto grado de MSI, lo que convierte a *BRAF* mutado en un marcador para diferenciar entre cáncer colorrectal MSI-H esporádico y hereditario<sup>54-56</sup>. Por otro lado, las

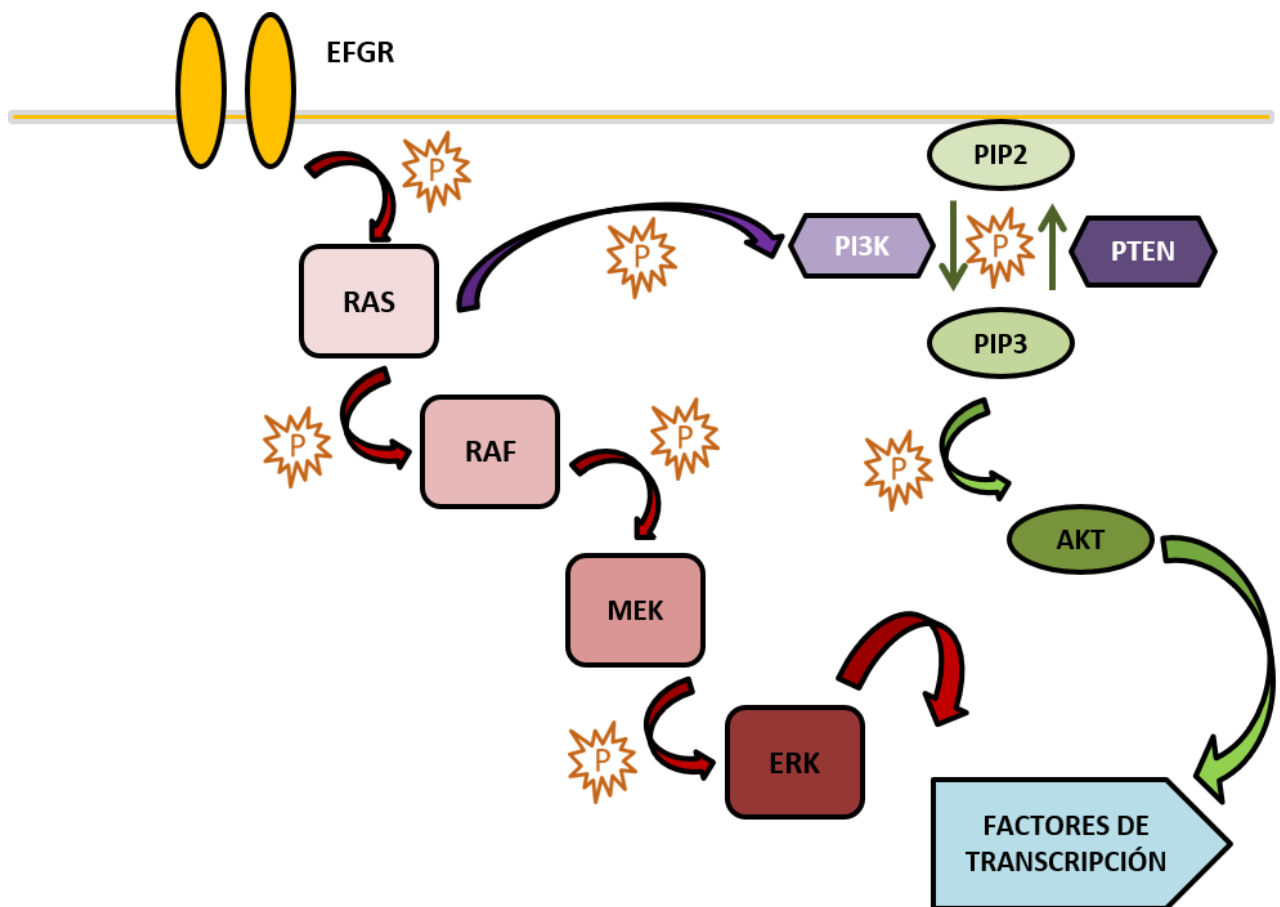


mutaciones en *KRAS* y *BRAF* son excluyentes y en los casos en los que *KRAS* es *wild type*, la mutación de *BRAF* puede ser responsable de resistencia a fármacos anti-EGFR<sup>50,52</sup>.

### 3.5.1.3. PI3K

El producto de *PIK3* pertenece a una familia de enzimas que constan de dos subunidades, una catalítica y otra reguladora. Para el estudio del CCR nos interesa en particular la proteína para la que *PIK3CA* (3q26) codifica la subunidad catalítica. *PIK3* es la iniciadora de la cascada de señalización *PIK3-AKT* (Figura 3-1). Una de las vías de activación es a través de *RAS*. *PIK3* fosforila a *PIP2* a *PIP3* que activa a *AKT* lo que desemboca en el aumento de expresión de distintos factores de transcripción. Las mutaciones de *PIK3CA* observadas con mayor frecuencia en CCR son p.E542K y p.E545K en el exón 9 y p.H1047R en el exón 20. Las mutaciones en el exón 9 se han relacionado con la presencia *KRAS* mutado y *CIMP* mientras que las mutaciones en el exón 20 se asocian a *MSI-H* y resistencia a cetuximab<sup>57-60</sup>. Además se ha visto que las mutaciones en el exón 20 de *PIK3CA* no inician el tumor pero si ayudan a la progresión cuando existe una mutación previa de *APC*<sup>59</sup>.

Figura 3-1. Vías de señalización de EGFR y PI3K-AKT



### 3.5.2. POLIMORFISMOS ASOCIADOS A LA TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO

Los efectos adversos de la quimioterapia son numerosos y, en algunos casos, pueden comprometer la vida del paciente. Sin embargo, hay variabilidad en la intensidad con la que se presentan dichos efectos adversos en cada paciente, siendo leves para muchos y pudiendo incluso no presentarse ningún efecto adverso en algunos casos<sup>12,16,23,62</sup>. Cuanto mayor es el tiempo de exposición al agente quimioterápico, mayor es la toxicidad esperada, por lo que, es razonable suponer que las variantes genéticas que afectan al correcto funcionamiento de las proteínas involucradas en su proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), están, de alguna forma, relacionadas con la toxicidad del citostático en cuestión.

#### 3.5.2.1. *DPYD*

La Dihidropirimidin deshidrogenasa es la enzima clave en la metabolización de 5-FU, ya que el 80% del mismo es degradado por ella. Varios polimorfismos se han asociado a baja o nula actividad de la enzima y al aumento de los niveles de 5-FU o capecitabina en pacientes portadores de estas variantes genéticas, con el consiguiente incremento de la toxicidad severa<sup>63-70</sup>. Las variantes que más reducen la actividad enzimática son rs3918290 (*DPYD\*2A*), rs55886062 (*DPYD\*13*) y rs67376798, mientras que el efecto de la variante rs17376848 produce una reducción moderada de dicha actividad<sup>71</sup>.

#### 3.5.2.2. *MTHFR*

El gen *MTHFR* codifica una enzima llamada metilentetrahidrofolato reductasa. Esta enzima cataliza la conversión del 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metilentetrahidrofolato, que juega un importante papel en la síntesis de ADN. Los genotipos TT y CT del polimorfismo rs1801833 en *MTHFR* se han asociado con un aumento del riesgo de diarrea, mucositis y neutropenia<sup>72</sup>, mientras que el genotipo CC se ha descrito como factor de riesgo para toxicidad severa tras el tratamiento con 5FU en pacientes con CCR<sup>73</sup>.

#### 3.5.2.3. *ABCB1*

La “*ATP-binding cassette sub-family B member 1*” (*ABCB1*) es una proteína transportadora codificada por el gen *ABCB1*<sup>74</sup>, que expulsa xenobióticos hacia la luz intestinal (tanto toxinas como fármacos) que habían sido previamente absorbidos. Algunas células tumorales sobreexpresan *ABCB1* en grandes cantidades, lo que se considera una importante causa de multirresistencia de dichos tumores a la quimioterapia<sup>75,76</sup>. El polimorfismo rs1045642 de *ABCB1* ha sido ampliamente asociado a la toxicidad de la quimioterapia en el CCR<sup>77-79</sup>.

#### 3.5.2.4. XRCC1 y ERCC1

“X-ray repair cross complementing 1” (XRCC1) y “Excision Repair Cross-Complementing group 1” (ERCC1) son proteínas codificadas por los genes del mismo nombre. Su función es reparar el daño causado en el ADN por la radiación ionizante y los agentes alquilantes, como el oxaliplatino y el iritotecán<sup>80,81</sup>.

#### 3.5.2.5. GSTP1

GSTP1 (Glutathión S-Transferasa) es una enzima codificada por el gen *GSTP1* que tiene un papel importante en la detoxificación de xenobióticos<sup>82</sup>. Los polimorfismos en los genes *XRCC1*, *ERCC1* and *GSTP1* se han asociado con la toxicidad a los esquemas quimioterápicos que contienen oxaliplatino y/o irinotecán<sup>77,79,83–86</sup>

#### 3.5.2.6. UGT1A1

El nucleótido TA se repite de forma variable en la región promotora del gen *UGT1A1*: la mayoría de la población tiene 6 copias (alelo *UGT1A1\*1*) pero un 10% de la población caucásica es homocigota 7/7 y hasta un 35% heterocigoto 6/7. Esto implica una reducción en la actividad transcripcional del gen, lo que supone una menor glucuronidación del SN-38 con la consiguiente mayor exposición al mismo, lo que se ha relacionado con un incremento en la toxicidad hematológica y diarrea.<sup>87,88</sup>

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de la biología celular y molecular en las últimas décadas ha permitido avanzar en el conocimiento de las bases biológicas del cáncer de colon y ha supuesto un cambio radical en el desarrollo de nuevas terapias. Sin embargo, las terapias actuales, especialmente los esquemas basados en 5-FU, ocasionan importantes efectos adversos, que hacen necesaria la identificación de biomarcadores capaces de clasificar a los pacientes de manera que se minimice el riesgo de toxicidades severas.

En cuanto a efectividad de los tratamientos en CCR, más de 50% de los pacientes sometidos a quimioterapia para CCR no tienen evidencia significativa de beneficio<sup>89</sup>, lo que compromete la supervivencia de dichos pacientes.

Por ello, es fundamental conocer el impacto de los diversos marcadores moleculares en CCR, como polimorfismos, mutaciones o alteraciones de los genes involucrados en la toxicidad al tratamiento quimioterápico y en la supervivencia en pacientes con CCR. Una vez identificados aquellos marcadores genéticos capaces de predecir supervivencia y/o su toxicidad en CCR, su determinación podría servir para proporcionar una prescripción individualizada del tratamiento, haciéndolo más efectivo y, con ello, ayudando a mejorar la eficiencia del sistema sanitario.

### 4.2. HIPÓTESIS

“Los marcadores farmacogenéticos, tanto mutaciones somáticas en el tumor como polimorfismos genéticos germinales, pueden tener una utilidad en la predicción de la respuesta al tratamiento, en términos de toxicidad y supervivencia, en pacientes con CCR”

### 4.3. OBJETIVOS

#### 4.3.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la influencia de la presencia de marcadores genéticos sobre la toxicidad del tratamiento y la supervivencia de pacientes con CCR.

#### 4.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la toxicidad ocasionada por los distintos esquemas de tratamiento en pacientes con CCR.

2. Calcular la supervivencia global (SG) en pacientes con CCR tras la administración de los distintos esquemas de tratamiento durante un período de 2 años desde la fecha de diagnóstico.
3. Determinar la presencia de polimorfismos en los genes: *DPYD*, *MTHFR*, *ERCC1*, *XRCC1*, *ABCB1*, *GSTP1* y *UGT1A1* en tejido sano de pacientes diagnosticados de CCR.
4. Determinar la presencia de mutaciones en los genes: *KRAS*, *NRAS*, *ECCR1*, *ECCR2*, *XRCC1*, *BRAF* y *PIK3CA* en tejido tumoral de pacientes diagnosticados de CCR.
5. Evaluar la influencia de las alteraciones genéticas descritas en la toxicidad de los distintos esquemas de tratamiento.
6. Evaluar la influencia de las alteraciones genéticas descritas en la SG de pacientes con CCR.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo.

### 5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se obtuvieron datos clínicos, genéticos y de toxicidad a la terapia de 194 pacientes tratados en primera línea para CCR en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN). Se recopilaban nuevos datos sobre toxicidad de los 86 pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento. Todos los pacientes eran caucásicos mayores de 18 años. Los criterios de exclusión fueron tener una historia clínica incompleta o haber sido diagnosticado de otro tipo de neoplásica de forma sincrónica al CCR.

### 5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes diagnosticados de CCR en el HUVN que recibieron tratamiento quimioterápico en el HUVN durante el periodo comprendido entre Enero de 2000 y Junio de 2016.

### 5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con neoplasias distintas a CCR.
- Información relativa al seguimiento no disponible en la historia clínica.

### 5.5. VARIABLES

#### 5.5.1. VARIABLES DEPENDIENTES

Las variables dependientes recogidas fueron supervivencia global y toxicidad grado (1, 2, 3 ó 4) y tipo (Modificación del tratamiento, gastrointestinal, cutánea, reacción alérgica, hematológica, neurológica, astenia, cardiaca o respiratoria). A continuación, se define en detalle cada una de estas variables.

##### 5.5.1.1. SUPERVIVENCIA.

- SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG): tiempo transcurrido desde el diagnóstico de CCR hasta que se produce la muerte por cualquier causa.

### 5.5.1.2. TOXICIDAD

Según los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI)<sup>90</sup>

- TOXICIDAD GRADO 3-4: Cualquier toxicidad recogida en la historia clínica como grado 3-4, consideradas como “toxicidad grave”.
- MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO: Reducción de dosis, retraso o suspensión debido a la toxicidad experimentada.
- GASTROINTESTINAL:
  - Náuseas y vómitos:

**Náuseas**: sensación desagradable, subjetiva que se localiza en la parte posterior de la garganta y en el estómago, seguida o no del vómito.

GRADO 1: Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimentarios.

GRADO 2: Disminución de la ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación o desnutrición; indica la administración de líquidos vía IV <24 h.

GRADO 3: Consumo calórico oral o líquido inadecuado; líquidos administrados vía IV, alimentación por sonda, o indicada vía PTN  $\geq 24$  h (PTN: nutrición parenteral total).

GRADO 4: Consecuencias potencialmente mortales.

**Vómitos**: contracciones potentes de los músculos abdominales que hacen que el contenido del estómago sea expulsado de forma violenta por la boca.

GRADO 1: 1 episodio en 24 h.

GRADO 2: 2-5 episodios en 24 h; se indica la administración de líquidos administrados vía IV <24 h.

GRADO 3:  $\geq 6$  episodios en 24 h; se indica la administración de líquidos vía IV, o NPT  $\geq 24$ h.

GRADO 4: Consecuencias potencialmente mortales.

Por otro lado, se describen distintos tipos de náuseas y vómitos:

Náuseas y vómitos agudos: Aparecen desde los primeros minutos de la quimioterapia hasta las 24 horas después del tratamiento. El pico de máxima incidencia y severidad es en las primeras 4-8 horas.

Náuseas y vómitos diferidos o retardados: Ocurren a partir de las 24 horas de administración de la quimioterapia. Su incidencia es aún mayor que los agudos y, por lo general, aparecen después de que el paciente ha abandonado el hospital y se encuentra en su domicilio. Su incidencia y severidad máxima aparece entre las 48 y 72 horas, pudiendo durar hasta 6-7 días.

Náuseas y vómitos anticipatorios: Aparecen en pacientes que han presentado náuseas y/o vómitos severos durante ciclos previos de quimioterapia. Se cree que los mecanismos de producción encajan en un modelo de aprendizaje, en donde estímulos como los visuales, sonoros e incluso los olores de la clínica, o la propia ansiedad, pueden servir como factor desencadenante.

- Mucositis: inflamación de la mucosa del tracto digestivo, extendiéndose desde la boca hasta el ano.

GRADO 0: No mucositis.

GRADO 1: Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas.

GRADO 2: Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral.

GRADO 3: No es posible la ingesta oral.

GRADO 4: Requiere soporte enteral o parenteral.

- Diarrea: Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y, a menudo, volumen de las deposiciones.

GRADO 0: No diarrea.

GRADO 1: Aumento del número de deposiciones sin exceder 4 episodios/día.

GRADO 2: Aumento del número de deposiciones entre 4-6 episodios/día, presentación nocturna.

GRADO 3: Más de 7 deposiciones/día, incontinencia, signos de deshidratación, necesidad de hidratación intravenosa.

GRADO 4: Signos de deshidratación severa con repercusión hemodinámica.

- Estreñimiento: disminución del número de deposiciones (menos de dos veces a la semana), asociado a mayor dureza de las heces.

- CUTÁNEA:

- Flebitis: inflamación de la pared interna de una vena. Puede acompañarse o no de la trombosis de la misma.
- Extravasación: Ocurre cuando los fármacos quimioterápicos entran en contacto directo con los tejidos circulantes durante su infusión intravenosa.



- Dermatitis: Inflamación aguda o crónica de la piel causada por manifestaciones de muy diversa índole: edemas, hiperplasias, costras, bullas, etc.).
  - Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie): disestesias en palmas y plantas (alteraciones sensitivas, hormigueos) seguido de edema y un eritema simétrico, intenso y bien delimitado. Progres a descamación, ulceración, infección y pérdida de función. Afecta inicialmente a palmas de manos y pies.
  - Alopecia: Pérdida del cabello. Se produce sobre toda la superficie corporal.
  - Rash: El espectro de toxicidad cutánea es variado, la forma más común de presentación es la llamada reacción papulopustular o rash acneiforme, definida como una erupción dermatológica confinada fundamentalmente a zonas ricas en glándulas sebáceas como son: cara, cuello, zona retroauricular, espalda, parte superior de tórax y cuero cabelludo, pudiendo afectar a otras zonas, pero siempre respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies.
    - GRADO 0: no existe toxicidad.
    - GRADO 1: cuando afecta la cara y no se acompaña de síntomas
    - GRADO 2: igual que en 1 pero asociado a prurito y afectando un área inferior al 50% de la superficie corporal.
    - GRADO 3: cuando la erupción se extiende además de la cara, al tórax y la espalda o a más del 50% de la superficie corporal, o el desarrollo de lesiones confluentes, dolorosas, maculares, papulares, vesiculares descamativas.
    - GRADO 4: en forma de una dermatitis exfoliativa generalizada y/o con presencia de úlceras.
  - Xerosis: sequedad de la piel o de la conjuntiva y otras membranas mucosas.
  - Fotosensibilidad: reacciones de hipersensibilidad que surgen con la exposición solar.
- REACCIONES ALÉRGICAS: Conocidas también como Reacciones infusionales, aparecen durante la infusión del tratamiento y consisten en la aparición de fiebre y escalofríos,

asociándose en ocasiones a náuseas, vómitos, cefalea, dolor en la zona tumoral, rigidez, disnea, rash y astenia

- Exantema: Aparición de pequeñas pápulas que van confluyendo hasta formar placas generalizadas. El estado general es bueno y la resolución rápida.
- Eritema fijo pigmentario: Placa eritematosa redondeada, que a las pocas horas evoluciona a una ampolla central que se rompe. Cura en 2-3 semanas, dejando una pigmentación violácea persistente.
- Urticaria: Pápulas eritematosas y edematizadas o habones, asociadas a prurito intenso. En ocasiones se asocia a angioedema, asociando el paciente dificultad respiratoria aguda.

- HEMATOLÓGICA:

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Anemia</b> (Hemoglobina)	Normal- 10 g/dl	10-8 g/dl	8-6.5 g/dl	<6.5 g/dl
<b>Leucopenia</b> (Leucocitos)	Normal- 3000/mm <sup>3</sup>	3000- 2000/mm <sup>3</sup>	2000- 1000/mm <sup>3</sup>	< 1000/mm <sup>3</sup>
<b>Neutropenia</b> (Neutrófilos)	Normal- 1500/mm <sup>3</sup>	1500- 1000/mm <sup>3</sup>	1000-500/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>
<b>Trombopenia</b> (Plaquetas)	Normal- 75000/mm <sup>3</sup>	75000- 50000/mm <sup>3</sup>	50000- 25000/mm <sup>3</sup>	< 25000/mm <sup>3</sup>

- NEUROLÓGICA:

- Encefalopatía aguda: confusión progresiva asociada a alucinaciones, afasia (alteración en el habla), letargia, somnolencia y ocasionalmente convulsiones y coma.
- Toxicidad cerebelosa: Aparecen síntomas de daño cerebeloso: ataxia, disimetría, disartria, nistagmo.
- Neuropatía periférica: pérdida de sensibilidad (posicional, vibratoria, dolorosa y/o térmica) generalmente en las extremidades (característicamente distribución en guante y calcetín). Los pacientes lo

describen como presencia de hormigueos (parestias) en dedos de manos y pies, que conforme progresan se tornan dolorosas (disestias).

GRADO 1: Asintomático, disminución de reflejos o parestias que no interfieren con ninguna función.

GRADO 2: Alteración sensorial o parestias que no interfieren con actividades de la vida diaria.

GRADO 3: Alteración sensorial o parestias que interfieren con función diaria vida diaria.

GRADO 4: Incapacidad

- ASTENIA: sensación de agotamiento físico, emocional y mental persistente, pudiendo estar producido por la propia enfermedad o por sus tratamientos. Se evalúa utilizando una escala de 0 a 10 (0: ausencia de cansancio, 1-3: cansancio leve, 4-6 cansancio moderado, 7-10 cansancio intenso).
- CARDIACA:
  - Arritmias: trastorno del ritmo cardíaco. El corazón puede latir demasiado rápido (taquicardia), demasiado lento (bradicardia) o de manera irregular.
  - Procesos isquémicos: estrés celular causado por la disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo y consecuente disminución del aporte de oxígeno (hipoxia), de nutrientes y la eliminación de productos del metabolismo de un tejido biológico.
- RESPIRATORIA: Distrés respiratorio, apnea, aspiración pulmonar.

## 5.5.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

Se recogieron como variables independientes, variables socio-demográficas del paciente, variables relativas a la enfermedad y variables genéticas. Dichas variables, se definen con más detalle a continuación.

### 5.5.2.1. VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS.

- Edad (a la fecha de diagnóstico)
- Sexo: H/M
- Fecha de diagnóstico.

### 5.5.2.2. VARIABLES RELATIVAS A LA ENFERMEDAD

- Estadío (clasificación TNM):
  - Estadío I: T1N0M0 T2N0M0
  - Estadío II: IIA (T3N0M0), IIB (T4aN0M0), IIC (T4bN0M0)
  - Estadío III: IIIA (T1-T2N1-N1cM0, T1N2aM0), IIIB (T3-T4aN1-N1cM0, T2-3N2aM0, T1-T2N2bM0), IIIC (T4aN2aM0, T3-T4aN2bM0, T4bN1-2M0)
  - Estadío IV: IVA (cualquier T cualquier N M1a), IVB: cualquier T cualquier N M1b
  
- Tamaño del tumor (cm)
  
- Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): objetiva la calidad de vida del paciente o "performance status"
  - ECOG 0: El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
  - ECOG 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
  - ECOG 2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
  - ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
  - ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
  - ECOG 5: Paciente fallecido.
  
- Diagnóstico:
  - Cáncer de colon derecho
  - Cáncer de colon izquierdo
  - Cáncer de colon sigmoide

- Cáncer de recto
  
- Tipo histopatológico:
  - Adenocarcinoma
  - Adenocarcinoma mucinoso
  - Pólipo vellosos

#### 5.5.2.3. VARIABLES GENÉTICAS.

- Estatus de los marcadores genéticos: presencia/ausencia de la alteración genética.

El Biobanco de Andalucía facilitó muestras de tejido parafinado (Código de la Colección: 19150007). Durante el periodo del estudio de investigación, las muestras cedidas fueron conservadas en la Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, acreditada según el Sistema de Calidad Norma UNE-EN-ISO 9001:2008, elaborada por la Organización Internacional para la Estandarización, y que por lo tanto, cumple con el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y que regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

Las secciones de tejido fueron seleccionadas por un patólogo experto, y clasificadas en Tejido Tumoral (Procedente del tumor extirpado) y Tejido Sano (Procedente de los márgenes libres de la extirpación tumoral). En ambos casos, se utilizó el QIAamp DNA Mini Kit, siguiendo las instrucciones del fabricante para tejido conservado en parafina y se conservó a -40°C. Se analizaron mediante Real-Time PCR usando sondas TaqMan® las mutaciones y polimorfismos detallados en la Tabla 5-1. Alteraciones genéticas determinadas para cada variable dependiente.. Las muestras que resultaron positivas se comprobaron mediante Secuenciación de Sanger.

Tabla 5-1. Alteraciones genéticas determinadas para cada variable dependiente.

GEN	SNP/MUTACIÓN	ALTERACIÓN	rs	VARIABLE	FÁRMACO
KRAS	CODONES 12/13/61	G12D G12C G13S G13D G61H G61K G61P	rs121913529 rs121913530 rs121913535 rs112445441 rs17851045 rs121913238 rs121913240	Supervivencia	--
NRAS	CODONES 12/13/61	G12D G13D G61R G61K	rs121913237 rs121434596 rs11554290 rs121913254	Supervivencia	--
BRAF	c.1799T>G	V600E	rs113488022	Supervivencia	--
PIK3CA	c.1624G>A c.1633G>A c.3140A>T c.3140A>G	E542K E545K H1047L H1047R	rs121913273 rs104886003 rs121913281 rs121913279	Supervivencia	--
MHTFR	c.677C>T c.1286A>C	p. Ala222Val p.Glu470Ala	rs1801133 rs1801131	Toxicidad	5FU Capecitabina
DPYD	IVS14 + 1G>A c.1679T>A c.2846A>T c.1896T>C	DPYD*2A DPYD*13 (p.Ile56Ser) p.Asp949Val p.Phe632Phe	rs3918290 rs55886062 rs67376798 rs17376848	Toxicidad	5FU Capecitabina
ABCB1	c.3435T>C	p.Ile1145Ile	rs1045642	Toxicidad	5FU Capecitabina Oxaliplatino Irinotecán
ERCC1	c.354T>C c.*197G>T	p.Asn118Asn p.Gln504Glu	rs11615 rs3212986	Toxicidad	Oxaliplatino Irinotecán
XRCC1	c.580C>T c.1196A>G	p.Arg194Trp p.Gln399Arg	rs1799782 rs25487	Toxicidad	Oxaliplatino Irinotecán
GSTP1	c.313A>G	p.Ile105Val	rs1695	Toxicidad	Oxaliplatino
UGT1A1	c.211G>A	UGT1A1*6	rs4148323	Toxicidad	Irinotecán

#### 5.5.2.4. VARIABLES RELATIVAS AL TRATAMIENTO.

- Tratamiento prescrito (todos los fármacos y las distintas combinaciones utilizadas en el tratamiento de cáncer de colon)
- Línea de tratamiento
- Dosis prescrita de cada uno de los fármacos
- Fecha de tratamiento (de inicio y fin)

## 5.6. RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS DEL PACIENTE Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Los datos incluidos en este trabajo se recogieron usando diferentes recursos y fuentes de información:

- Diraya clínica
- Estación clínica
- Servicio de Oncología
- Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia
- Servicio de documentación del HUVN

## 5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 5.7.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE

El programa utilizado para el análisis estadístico fue R 2.3.0 <sup>1</sup>. Se aplicó el test de Shapiro-Wilks para determinar la normalidad de las variables. Las variables cuantitativas que resultaron distribuirse de forma no normal se describieron mediante mediana y percentiles (25 y 75). Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias. Se utilizaron los tests chi cuadrado de Pearson o Fisher en el análisis bivalente. Para las variables cuantitativas se utilizó el test de Wilcoxon. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones en el análisis bivalente [ $p < (0.05/\text{número de SNP analizados})$ ].

### 5.7.2. ANÁLISIS LOS MARCADORES GENÉTICOS

Los cálculos necesarios par el equilibrio de Hardy-Weinberg y el desequilibrio de ligamiento fueron realizados usando el software de análisis de asociaciones en el genoma, de uso libre, PLINK v1.90b4.5<sup>91</sup>. Las frecuencias alélicas de la población fueron comparadas con la “Iberian Population” en España del “1000 Genomes Project”<sup>92</sup>.

Los distintos modelos genéticos utilizados para el estudio de asociaciones entre SNP y toxicidad fueron <sup>93</sup>:

- Genotípico: homocigotos alelo mayoritario vs. heterocigotos vs. Homocigotos del alelo minoritario.
- Alélico: alelo minoritario vs. alelo mayoritario.
- Trend: homocigotos del alelo mayoritario vs. heterocigotos vs. homocigotos del alelo minoritario con 1 grado de libertad.
- Dominante: homocigotos del alelo minoritario + heterocigotos vs. homocigotos del alelo mayoritario.
- Recesivo: homocigotos del alelo mayoritario + heterocigotos vs. homocigotos del alelo minoritario.

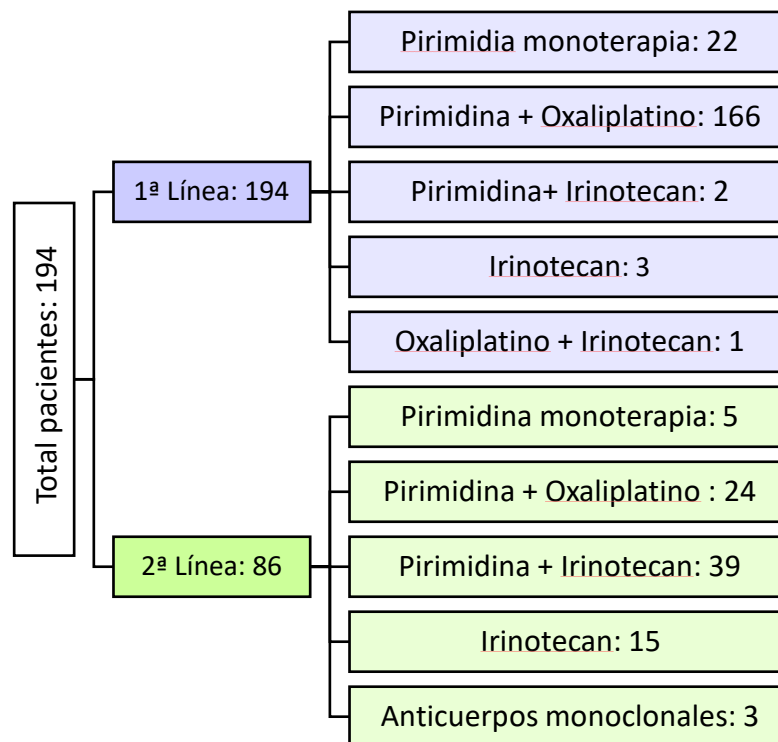
Para todos los test, la significancia estadística se estableció en  $p < 0.05$ .

### 5.7.3. TOXICIDAD

El programa utilizado para el análisis estadístico fue R 2.3.0<sup>1</sup>. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante un modelo de regresión logística para obtener las OR, 95% CI y los p-values y se tuvieron en cuenta todos los resultados del bivariante (variables clínicas y genéticas) con  $p < 0.1$ . El nivel de significación considerado para todos los tests fue  $p < 0.05$ .

Se realizó un primer análisis del total de la muestra en primera (194 pacientes) y en segunda línea (86 pacientes). La Figura 5-1 recoge la población de estudio en función de la línea de tratamiento quimioterápico.

Figura 5-1. Población del estudio en función de la línea de tratamiento quimioterápico

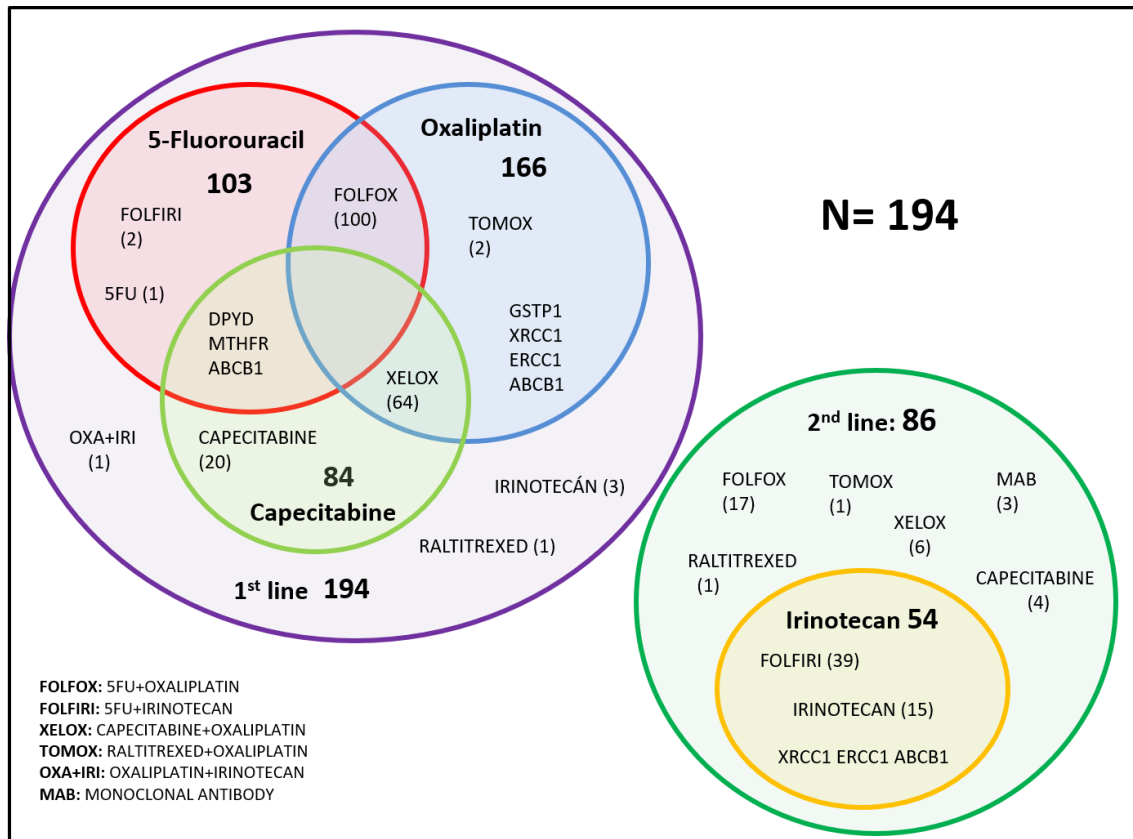


Pirimidina: 5FU, Capecitabina, Raltitrexed; Anticuerpo monoclonal: Cetuximab, Panitumumab

Posteriormente se realizó un segundo análisis estratificando la muestra según tratamiento (Figura 5-2). En cada subgrupo se analizaron las toxicidades que se asocian al fármaco principal según su ficha técnica<sup>12,16,23,62</sup> y los SNP asociados en estudios previos<sup>94</sup>. En primera línea: 103 pacientes con tratamiento que contenía 5FU, 84 pacientes con tratamiento basado en capecitabina y 166 pacientes con oxaliplatino en su tratamiento. En segunda línea, 54 pacientes con irinotecán en su tratamiento.



Figura 5-2. Población de estudio estratificada en función del tratamiento quimioterápico recibido.



### 5.7.4. SUPERVIVENCIA

Se utilizaron los test de Kaplan-Meier, log-rank y regresión de Cox univariante para el análisis bivariante. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante regresión de Cox.

Para evaluar la influencia de las variables clínicas, genéticas y sociodemográficas en la supervivencia, se utilizaron el método de Kaplan-Meier y el log-rank test. En el análisis multivariante, se utilizó el modelo de los riesgos proporcionales o regresión de Cox para obtener los hazards ratio ajustados (HR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) y así localizar los posibles factores pronósticos de supervivencia.

El nivel de significación para todos los tests fue  $p < 0.05$ . El programa utilizado para el análisis de supervivencia fue EZR 1.35 (R 2.3.0)<sup>2</sup>.

Se realizó un segundo análisis estadístico estratificado para explorar el efecto de las mutaciones estudiadas en pacientes con diferentes grados de ECOG, de manera que los grupos fueran más homogéneos y efecto de ECOG no se superpusiera al de los genes.

## 5.8. ASPECTOS ÉTICOS

- Esta investigación fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (dicha aprobación puede consultarse en el ANEXO)
- Se realizó y aprobó la solicitud al Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía para la gestión de las muestras.

Esta investigación cumple por tanto con los aspectos éticos y legales descritos en:

- Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, octubre de 2005.
- Declaración Mundial sobre el Genoma y los Derechos Humanos. (UNESCO)
- Ley 15/1999 de 13 de diciembre. Protección de Datos de Carácter Personal.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley 14/2007, sobre Investigación Biomédica.
- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.
- Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
- Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas.
- Orden SAS/3166/2009, de 16 de noviembre, por la que se sustituyen los anexos del Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. TOXICIDAD

#### 6.1.1. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

##### 6.1.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se estudiaron 194 pacientes que habían recibido 5FU, capecitabina, oxaliplatino o irinotecán. El grado de las reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes durante el tratamiento fue 1-2 en el 99.5% y 3-4 en el 28.3% de los casos. El tipo de reacción de toxicidad más frecuente fue neurológica (77.4%), seguida de toxicidad gastrointestinal (71.5%). Los polimorfismos más frecuentes en nuestra población fueron *ABCB1* rs1045642 con 153 pacientes portadores del alelo T (123 heterocigotos y 30 homocigotos) y *MTHFR* rs1801133 con 130 pacientes portadores del alelo T (104 heterocigotos y 26 homocigotos). Las variantes *DPYD* rs3918290, *DPYD* rs55886062 y *UGT1A1* rs4148323 resultaron monomórficas, por lo que no se incluyeron en el análisis de asociación. Las características basales se resumen en la Tabla 6-1. Todos los polimorfismos analizados estaban en desequilibrio de ligamiento (Tabla 6-2 y Tabla 6-3). La mayoría de los SNP analizados se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg, a excepción de *ABCB1* rs1045642 ( $p=0.0002852$ ) y *MTHFR* rs1801131 ( $p=0.03836$ ). Las frecuencias de ambos SNP en nuestra muestra se compararon con las descritas para la población ibérica<sup>92</sup> y no se obtuvieron diferencias: alelo T de *ABCB1* rs1045642 (0.47 vs 0.46;  $p=0.8873$ ) y alelo C de *MTHFR* rs1801131 (0.35 vs 0.27;  $p=0.2213$ ).

Tabla 6-1. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento de primera línea para cáncer colorrectal.

VARIABLES CLÍNICAS		N	N(%)
SEXO (MUJER)		194	72 (37.1)
ECOG PS	0	185	157 (84.9)
	1		26 (14.0)
	2		2 (1.1)
	3		0 (0)
	4		0 (0)
ESTADÍO	I	194	1 (0.5)
	II		50 (25.8)
	III		95 (49.0)
	IV		48 (24.8)
DIAGNÓSTICO	CÁNCER COLON DERECHO	194	49 (25.3)
	CÁNCER COLON IZQUIERDO		11 (5.7)
	CÁNCER COLON SIGMOIDE		74 (38.1)

VARIABLES CLÍNICAS		N	N(%)
DIAGNÓSTICO (cont.)	CÁNCER DE RECTO	194	56 (28.9)
	OTROS		4 (2.0)
HISTOPATOLOGÍA		194	175 (90.2)
	ADENOCARCINOMA MUCINOSO		18 (9.3)
	PÓLIPO VELLOSO		1 (0.5)
TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA	PIRIMIDINA	194	22 (11.34)
	PIRIMIDINA + OXALIPLATINO		166 (85.57)
	PIRIMIDINA + IRINOTECAN		2 (1.03)
	OXALIPLATINO + IRINOTECAN		1 (0.52)
	IRINOTECAN		3 (1.55)
VARIABLES CLÍNICAS		N	P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )
TAMAÑO DEL TUMOR (CM)		178	4.6 (3.5 - 6.0)
EDAD DE DIAGNÓSTICO (AÑOS)		194	62 (57 - 69)
TOXICIDAD		N	N(%)
GRADO 1-2		187	186 (99.5)
GRADO 3-4		187	53 (28.3)
ASTENIA		186	71 (38.1)
HEMATOLÓGICA		187	58 (31.0)
NEUROLÓGICA		186	144 (77.4)
CUTÁNEA		186	78 (41.9)
REACCIÓN INFUSIONAL		186	36 (19.4)
GASTROINTESTINAL		186	133 (71.5)
CARDIOVASCULAR		186	7 (3.7)
RESPIRATORIA		186	16 (8.6)
SNP (MAF)	GENOTIPO	N	N(%)
DPYD rs67376798 (T)	TA	194	2 (1.03)
	AA		192 (98.97)
DPYD rs17376848 (G)	AG	194	9 (4.64)
	AA		185 (94.36)
ABCB1 rs1045642 (T)	CC	194	41 (21.13)
	CT		123 (63.40)
	TT		30 (15.46)
MTHFR rs1801131 (C)	CC	194	30 (15.46)
	AC		74 (38.14)
	AA		90 (46.39)
MTHFR rs1801133 (T)	CC	194	64 (32.99)
	CT		104 (53.61)
	TT		26 (13.40)
XRCC1 rs1799782 (T)	CC	194	171 (88.14)
	CT		22 (11.34)
	TT		1 (0.52)
XRCC1 rs25487 (T)	CC	194	79 (40.72)
	CT		86 (44.33)
	TT		29 (14.95)
ERCC1 rs11615 (G)	AA	194	69 (35.57)
	AG		94 (48.45)
	GG		31 (15.98)
ERCC1 rs3212986 (T)	GG	194	110 (56.70)
	GT		65 (33.51)
	TT		19 (9.79)
GSTP1 rs1695 (G)	AA	194	97 (50.00)
	AG		77 (39.69)
	GG		20 (10.31)

Tabla 6-1. Leyenda. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; OTROS: cáncer yeyunal, cáncer de ciego y cáncer de colon transversal; P<sub>50</sub>: percentil 50; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; SNP: Polimorfismo de uno solo nucleótido; MAF: Alelo de menor frecuencia.

Tabla 6-2. Matriz de desequilibrio de ligamiento (valores de  $r^2$ ) en cromosoma 1

	DPYD673	DPYD362	MTHFR677	MTHFR1298
DPYD673	1	0,0732	0,0028	0,0005
DPYD362	0,0732	1	0,0015	0,0011
MTHFR677	0,0028	0,0015	1	0,0070
MTHFR1298	0,0005	0,0011	0,0070	1

Tabla 6-3. Matriz de desequilibrio de ligamiento (valores de  $r^2$ ) en cromosoma 19

	ERCC1118	ERCC1504	XRCC1399	XRCC1194
ERCC1118	1	0,0104	0,0079	0,0166
ERCC1504	0,0104	1	0,0001	0,0007
XRCC1399	0,0079	0,0001	1	0,0000
XRCC1194	0,0166	0,0007	0,0000	1

#### 6.1.1.2. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y GENÉTICAS EN LA TOXICIDAD AL TRATAMIENTO

Tanto en primera como en segunda línea, se analizaron diez SNPs: *DPYD* rs67376798, *DPYD* rs17376848, *ABCB1* rs1045642, *MTHFR* rs1801133, *MTHFR* rs1801131, *XRCC1* rs25487, *XRCC1* rs1799782, *ERCC1* rs11615, *ERCC1* rs3212986 y *GSTP1* rs1695. Por tanto, se tomó un p-value ajustado por Bonferroni de 0.005 (0.05/10) para el análisis bivalente. En el análisis multivalente se tomó como p-value 0.05.

Toxicidad Hematológica. En el análisis bivalente, dos variables presentaron tendencia a aumentar el riesgo de toxicidad: el genotipo AG de *DPYD* rs17376848 ( $RR_{REC}=2.28$ ; IC95%, 1.36-3.82;  $p=0.02665$ ) y la localización en cáncer de colon ( $RR=1.56$ ; IC95%, 0.90-2.70;  $p=0.09761$ ). En cuanto al análisis multivalente, el genotipo AG de *DPYD* rs17376848 aumentó el riesgo de toxicidad hematológica ( $OR_{REC}=4.85$ ; IC95%, 1.23-23.65;  $p=0.0297$ ).

Toxicidad Cardiovascular. Los pacientes con el alelo G de *GSTP1* rs1695 presentaron mayor riesgo de padecer toxicidad cardiovascular ( $RR_{TREND}=3.09$ ; IC95%, 1.13-8.48;  $p=0.004486$ ), mientras que el alelo T de *XRCC1* rs25487 mostró una tendencia ( $RR_{TREND}=3.02$ ; IC95%, 1.03-8.83;  $p=0.04015$ ). Se confirmó en el análisis multivalente la asociación entre alelo G de *GSTP1* rs1695 y el mayor riesgo de padecer toxicidad cardiovascular ( $OR_{TREND}=4.05$ ; IC95%, 1.40-13.50;  $p=0.0129$ ).

Toxicidad Neurológica. Los pacientes con ECOG 0 presentaron mayor riesgo de toxicidad neurológica (RR=1.48; IC95%, 1.05-2.09; p=0.004287). También se encontraron como factores de riesgo que el tumor fuera adenocarcinoma (RR=1.52; IC95%, 1.09-2.13; p=0.01639) y la menor edad de los pacientes en el momento del diagnóstico (61.01 [56.05-66.24] vs 70.21 [61.64-74.78] años; p=1.8·10<sup>-05</sup>). Como tendencias se observaron un mayor riesgo de toxicidad neurológica en aquellos pacientes que presentaron genotipo CC para *MTHFR* rs1801133 (RR<sub>DOM</sub>=1.19; IC95%, 0.98-1.43; p=0.05093) o genotipo GG para *ERCC1* rs11615 (RR<sub>REC</sub>=1.20; IC95%, 1.03-1.39; p=0.07193). En el análisis multivariante, se confirmaron las asociaciones entre la mayor edad de los pacientes y el menor riesgo de toxicidad neurológica (OR=0.92; IC95%, 0.89-0.97; p=0.000417) y un mayor riesgo de experimentar dicha toxicidad con la histopatología adenocarcinoma (OR=4.22; IC95%, 1.45-12.45; p=0.007827). Se halló una interacción entre histopatología y edad, de manera que aquellos pacientes con adenocarcinoma y de mayor edad presentaron menor riesgo de toxicidad neurológica (OR=0.89; IC95%, 0.82-0.97; p=0.00798). El genotipo GG para *ERCC1* rs11615 (OR<sub>REC</sub>=3.98; IC95%, 1.17-19.38; p=0.047893) también se asoció con mayor riesgo de padecer toxicidad.

Toxicidad Cutánea. Las mujeres (RR=1.42; IC95%, 1.02-1.98; p=0.04153) y la localización del tumor en el colon (RR=1.87; IC95%, 1.15-3.03; p=0.004654) presentaron mayor riesgo de toxicidad cutánea. El aumento del riesgo por la presencia del alelo G de *GSTP1* rs1695 (RR<sub>TREND</sub>=1.54; IC95%, 1.13-2.10; p=0.008009) y del genotipo GG de *ERCC1* rs3212986 (RR<sub>DOM</sub>=1.50; IC95%, 1.07-2.10; p=0.01798) y la disminución del riesgo por la presencia del alelo T de *XRCC1* rs1799782 (RR<sub>TREND</sub>=0.50; IC95%, 0.23-1.10; p=0.04551) no llegaron a ser significativos. La localización del tumor en el colon (OR=2.63; IC95%, 1.30-5.54; p=0.00847), así como la presencia del alelo de *GSTP1* rs1695 (OR<sub>TREND</sub>=1.81; IC95%, 1.52-2.89; p=0.01113) se confirmaron como factores de riesgo para la toxicidad cutánea en el análisis multivariante, mientras que el alelo T de *XRCC1* rs1799782 se confirmó como factor protector (OR<sub>TREND</sub>=0.31; IC95%, 0.10-0.82; p=0.029).

Astenia. Se observó una tendencia del genotipo GG de *ERCC1* rs11615 y del alelo T de *MTHFR* rs1801133 a aumentar el riesgo de padecer astenia (RR<sub>REC</sub>=1.77, IC95%, 1.23-2.54; p=0.007205); (RR<sub>TREND</sub>=1.24; IC95%, 0.96-1.60; p=0.09112). En el análisis multivariante sólo se mantuvo la asociación entre el genotipo GG de *ERCC1* rs11615 y el riesgo de padecer astenia (OR<sub>REC</sub>=2.91, IC95%, 1.32-6.64; p=0.00894).

Toxicidad Respiratoria. Se produjo de forma más frecuente en mujeres (RR=2.76; IC95%, 1.05-7.27; p=0.03176), en pacientes de menor edad (57.57 [53.08-61.56] vs 63.09 [57.02-69.72])

años;  $p=0.0342$ ), con la presencia del alelo G de *GSTP1* rs1695 ( $RR_{TREND}=2.63$ ; IC95%, 1.36-5.08;  $p=0.004281$ ) y del alelo G de *DPYD* rs17376848 ( $RR_{TREND}=5.97$ ; IC95%, 1.43-24.85;  $p=0.00363$ ). El alelo T de *MTHFR* rs1801133 mostró tendencia a aumentar el riesgo de toxicidad respiratoria ( $RR_{TREND}=1.88$ ; IC95%, 0.97-3.67;  $p=0.04628$ ), igual que el genotipo TT de *ERCC1* rs3212986 ( $RR_{REC}=2.93$ ; IC95%, 1.05-8.18;  $p=0.06406$ ). En el análisis multivariante, el alelo T de *MTHFR* rs1801133 se asoció con el aumento del riesgo de toxicidad respiratoria ( $OR_{TREND}=2.51$ ; IC95%, 1.32-6.64;  $p=0.00894$ ), igual que el alelo G de *GSTP1* rs1695 ( $OR_{TREND}=3.01$ ; IC95%, 1.43-6.72;  $p=0.00469$ ).

Todos los resultados obtenidos en el análisis bivalente en la primera línea de tratamiento para las características clinicopatológicas se muestran en la Tabla 10-1 del Anexo y para los SNP estudiados en la Tabla 10-2 del Anexo. En la Tabla 6-4 se recogen los resultados del análisis multivariante.

Tabla 6-4. Asociaciones entre toxicidad y variables clínicas, socio-demográficas y genéticas encontradas en los pacientes tratados en primera línea para cáncer colorrectal.

TODOS LOS TRATAMIENTOS					
TOXICIDAD	Variable	Referencia	OR	IC95%	p
HEMATOLÓGICA	<i>DPYD</i> rs17376848	AA	4.85	1.23-23.65	0.0297
CARDIOVASCULAR	<i>GSTP1</i> Trend rs1695	--	4.05	1.40-13.50	0.0129
NEUROLÓGICA	Histopatología (adenocarcinoma)	OTROS	4.22	1.45-12.45	0.0078
	Edad	--	0.93	0.89-0.97	0.0004
	Histopatología (adenocarcinoma)*Edad	--	0.89	0.82-0.97	0.0080
	<i>ERCC1</i> Recessivo rs11615	AG, AA	3.98	1.17-19.38	0.0479
CUTÁNEA	<i>GSTP1</i> Trend rs1695	--	1.81	1.52-2.89	0.0111
	<i>XRCC1</i> Trend rs1799782	--	0.31	0.10-0.82	0.0290
	Diagnóstico	CR	2.63	1.30-5.54	0.0085
ASTENIA	<i>ERCC1</i> Recessivo rs11615	AG, AA	2.91	1.32-6.64	0.0090
RESPIRATORIA	<i>MTHFR</i> Trend rs1801133	--	2.51	1.10-6.10	0.0336
	<i>GSTP1</i> Trend rs1695	--	3.01	1.43-6.72	0.0047

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-valor

## 6.1.2. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

### 6.1.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

El 100% de los pacientes analizados para *DPYD* rs67376798 fueron AA, por lo que no se incluyó en el análisis de asociación. Las frecuencias para todos los genotipos analizados y las variables clínicas y sociodemográficas de estos pacientes se detallan en la Tabla 6-5

Tabla 6-5. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento de segunda línea para cáncer colorrectal.

VARIABLES CLÍNICAS		N	N(%)
SEXO (MUJER)		86	34 (39.53)
ECOG PS	0	82	64 (78.05)
	1		16 (19.51)
	2		2 (2.44)
	3		0 (0)
	4		0 (0)
ESTADÍO	I	86	0 (0)
	II		16 (18.60)
	III		32 (37.21)
	IV		38 (44.19)
DIAGNÓSTICO	CÁNCER COLON DERECHO	86	21 (24.42)
	CÁNCER COLON IZQUIERDO		5 (5.81)
	CÁNCER COLON SIGMOIDE		33 (38.37)
	CÁNCER DE RECTO		27 (31.40)
	OTROS		64 (78.05)
HISTOPATOLOGÍA	ADENOCARCINOMA	86	77 (89.53)
	ADENOCARCINOMA MUCINOSO		9 (10.47)
TRATAMIENTO SEGUNDA LÍNEA	PIRIMIDINA	86	5 (5.81)
	PIRIMIDINA + OXALIPLATINO		24 (27.91)
	PIRIMIDINA + IRINOTECAN		39 (45.35)
	IRINOTECAN		15 (17.44)
	ANTICUERPO MONOCLONAL		3 (3.49)
VARIABLES CLÍNICAS		N	P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )
TAMAÑO DEL TUMOR (CM)		79	4.5 (3.1 – 6)
EDAD DE DIAGNÓSTICO (AÑOS)		86	61 (55 - 71)
TOXICIDAD		N	N(%)
GRADO 1-2		86	81 (94.19)
GRADO 3-4		86	22 (25.58)
ASTENIA		77	29 (36.25)
HEMATOLÓGICA		77	23 (28.40)
NEUROLÓGICA		77	24 (30.00)
CUTÁNEA		78	36 (44.44)
REACCIÓN INFUSIONAL		77	7 (8.75)
GASTROINTESTINAL		78	55 (67.90)
CARDIOVASCULAR		77	6 (7.50)
RESPIRATORIA		76	3 (3.80)
SNP (MAF)	GENOTIPO	N	N(%)
DPYD rs67376798 (T)	TA	86	4 (4.65)
	AA		82 (95.35)
ABCB1 rs1045642 (T)	CC	86	22 (25.58)
	CT		49 (56.98)
	TT		15 (17.44)
MTHFR rs1801131 (C)	CC	86	13 (15.12)
	AC		33 (38.37)
	AA		40 (46.51)



SNP (MAF)	GENOTIPO	N	N(%)
<i>MTHFR</i> rs1801133 (T)	CC	86	32 (37.21)
	CT		42 (48.84)
	TT		12 (13.95)
<i>XRCC1</i> rs1799782 (T)	CC	86	72 (83.72)
	CT		13 (15.12)
	TT		1 (1.16)
<i>XRCC1</i> rs25487 (T)	CC	86	34 (39.53)
	CT		38 (44.19)
	TT		14 (16.28)
<i>ERCC1</i> rs11615 (G)	AA	86	35 (40.70)
	AG		42 (48.84)
	GG		9 (10.47)
<i>ERCC1</i> rs3212986 (T)	GG	86	50 (58.14)
	GT		31 (36.05)
	TT		5 (5.81)
<i>GSTP1</i> rs1695 (G)	AA	86	40 (46.51)
	AG		39 (45.35)
	GG		7 (8.14)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; OTROS: cáncer yeyunal, cáncer de ciego y cáncer de colon transverso; P<sub>50</sub>: percentil 50; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; SNP: Single Nucleotide Polymorphism, MAF: Alelo de menor frecuencia.

### 6.1.2.2. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y GENÉTICAS EN LA TOXICIDAD AL TRATAMIENTO

**Astenia.** Los pacientes en estadios III-IV presentaron menos riesgo de padecer astenia que los pacientes en estadios iniciales (RR=0.17; IC95%, 0.03-0.83; p=0.014) así como los pacientes con el alelo T de *XRCC1* rs1799782 (RR<sub>TREND</sub>=0.35; IC95%, 0.09-1.27; p=0.05764). Se confirmó en el análisis multivariante que un mayor estadio de la enfermedad y tener el alelo T de *XRCC1* rs1799782 son factores protectores (OR=0.08; IC95%, 0.004-0.43; p=0.0168); (OR<sub>TREND</sub>=0.17; IC95%, 0.03-0.69; p=0.0291).

**Toxicidad Neurológica.** Los pacientes con un tamaño de tumor mayor experimentaron más toxicidad (5.50 [3.87-7.17] vs 4.15 [3.05-5.00] cm; p=0.02061), mientras que ser mujer fue un factor protector (RR=0.42; IC95%, 0.17-1.00; p=0.045). En el análisis multivariante se observó que cuanto mayor era el tamaño de tumor, mayor era el riesgo de padecer toxicidad neurológica (OR= 1.36; IC95%, 1.07-1.80; p=0.01652).

**Toxicidad Gastrointestinal.** La presencia del alelo C de *XRCC1* rs25487 aumentó el riesgo de toxicidad (RR<sub>TREND</sub>=2.19; IC95%, 1.25-3.84; p=0.003465), mientras que el alelo G de *GSTP1* rs1695 (RR<sub>TREND</sub>=0.79; IC95%, 0.60-1.03; p=0.04375) y el genotipo CC de *MTHFR* rs1801131 mostraron una tendencia a disminuirlo (RR<sub>REC</sub>= 0.64; IC95%, 0.33-1.24; p=0.08628). En el

análisis multivariante se confirmó la asociación entre la presencia del alelo T de *XRCC1* rs25487 y un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal (OR<sub>TREND</sub>= 3.03; IC95%, 1.47-7.01; p=0.00521).

Toxicidad Cutánea. El genotipo AA de *ERCC1* rs11615 mostró tendencia a aumentar el riesgo (RR<sub>DOM</sub>= 1.56; IC95%, 0.90-2.72; p=0.09519). Esta asociación no se confirmó en el análisis multivariante.

Reacción Infusional. Los pacientes con el alelo T para *XRCC1* rs1799782 experimentaron un mayor riesgo de reacción infusional, pero sin ser significativa tras corrección por Bonferroni (RR<sub>TREND</sub>= 3.87; IC95%, 1.38-10.84; p=0.0157).

Toxicidad Cardiovascular. El genotipo AA de *ERCC1* rs11615 mostró tendencia a disminuir el riesgo de toxicidad cardiovascular (RR<sub>DOM</sub>= 0.14; IC95%, 0.02-1.15; p=0.07654).

Toxicidad Hematológica. El genotipo CC de *XRCC1* rs1799782 aumentó el riesgo de toxicidad hematológica (RR<sub>DOM</sub>= 2.09; IC95%, 1.06-4.12; p=0.09903) aunque no de forma significativa tras corrección por Bonferroni.

Todos los resultados obtenidos en el análisis bivalente en la primera línea de tratamiento para las características clinicopatológicas se muestran en la *Tabla 10-3* del Anexo y para los SNP estudiados en la *Tabla 10-4* del Anexo. Las asociaciones obtenidas en el análisis multivariante para la segunda línea de tratamiento se muestran en la *Tabla 6-6*.

*Tabla 6-6. Asociaciones entre toxicidad y variables clínicas, socio-demográficas y genéticas encontradas en los pacientes tratados en segunda línea para cáncer colorrectal.*

TODOS LOS TRATAMIENTOS					
TOXICIDAD	Variable	Ref	OR	IC95%	p
NEUROLÓGICA	CM Tumor	--	1.36	1.07-1.80	0.0165
ASTENIA	Estadio	III-IV	0.08	0.004-0.43	0.0168
	<i>XRCC1</i> rs1799782 Trend	--	0.17	0.03-0.69	0.0291
GASTROINTESTINAL	<i>XRCC1</i> rs25487 Trend	--	3.03	1.47-7.01	0.0052

Ref: categoría de referencia; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-value

### 6.1.3. TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACILO EN PRIMERA LÍNEA

#### 6.1.3.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En la *Tabla 6-7* se muestran las características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes de la población de estudio que recibieron una primera línea de tratamiento con 5FU.

Tabla 6-7. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento con 5FU en primera línea para cáncer colorrectal.

VARIABLES CLÍNICAS		N	N (%)
SEXO (MUJER)		103	40 (38.8)
ECOG PS	0	98	88 (89.8)
	1-2		10 (10.2)
ESTADÍO	I-II	103	27 (26.2)
	III-IV		76 (73.8)
DIAGNÓSTICO	CANCER COLON	101	78 (77.2)
	CANCER RECTO		23 (22.8)
HISTOPATOLOGÍA	ADENOCARCINOMA	103	94 (91.3)
	OTROS		9 (8.7)
VARIABLES CLÍNICAS		N	P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )
TAMAÑO DEL TUMOR (CM)		97	4.5 (3.5 - 6.5)
EDAD DE DIAGNÓSTICO (AÑOS)		103	59.3 (52.9 – 64.1)
TOXICIDAD		N	N (%)
GRADO 3-4		100	27 (27)
MODIFICACIÓN QT		99	67 (67.7)
HEMATOLÓGICA		100	40 (40)
GASTROINTESTINAL		99	73 (73.7)
REACCIÓN INFUSIONAL		99	18 (18.2)
CARDIOVASCULAR		99	4 (4.0)
RESPIRATORIA		99	6 (6.1)
SNP (MAF)	GENOTIPO	N	N(%)
DPYD rs67376798 (T)	TA	103	1 (1.0)
	AA		102 (99.0)
DPYD rs17376848 (G)	AG	103	6 (5.8)
	AA		97 (94.2)
ABCB1 rs1045642 (T)	CC	103	20 (19.4)
	CT		69 (67.0)
	TT		14 (13.6)
MTHFR rs1801131 (C)	CC	103	16 (15.5)
	AC		37 (36.0)
	AA		50 (48.5)
MTHFR rs1801133 (T)	CC	103	28 (27.2)
	CT		58 (56.3)
	TT		17 (16.5)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; OTROS: adecarcinoma mucoso y pólipo vellosa; P<sub>50</sub>: percentil 50; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; SNP: Single Nucleotide Polymorphism, MAF: Alelo de menor frecuencia.

### 6.1.3.2. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y GENÉTICAS EN LA TOXICIDAD AL TRATAMIENTO

Tanto en el grupo de tratamiento con 5FU como en el de capecitabina, se analizaron cinco SNPs: *DPYD* rs67376798, *DPYD* rs17376848, *ABCB1* rs1045642, *MTHFR* rs1801133 y *MTHFR* rs1801131. Por tanto, se tomó un p-value ajustado por Bonferroni de 0.01 (0.05/5) para el análisis bivalente. En el análisis multivalente se tomó como p-value 0.05.

Toxicidad Grado 3-4. La localización del tumor en el recto mostró tendencia a aumentar el riesgo de toxicidad grado 3-4 durante el tratamiento con 5FU (RR=2.45; IC95%, 0.81-7.41; p=0.07505).

Modificación del tratamiento. Las mujeres y los pacientes cuyos tumores se localizaban en el recto, necesitaron más modificaciones durante el tratamiento (RR=1.32; IC95%, 1.02-1.72; p=0.0428); (RR=1.86; IC95%, 1.11-3.12; p=0.001912). Se observó una tendencia del alelo T de *ABCB1* rs1045642 a disminuir el riesgo de modificación de tratamiento (RR<sub>TREND</sub>= 0.86; IC95%, 0.71-1.05; p=0.0720). En el análisis multivariante, se confirmó que los pacientes con cáncer de recto (OR=6.51; IC95%, 2.24-20.67; p=0.000844) o el alelo T de *ABCB1* rs1045642 necesitaban más modificaciones del tratamiento con 5FU (OR<sub>TREND</sub>=3.06; IC95%, 1.32-7.69; p=0.012073).

Toxicidad Gastrointestinal. Sólo se obtuvieron tendencias en el análisis bivariante; los pacientes de mayor edad y los que presentaban el genotipo CC de *ABCB1* rs1045642 parecían tener mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal (60.9 [56.4-64.5] vs 58.4 [51.5-63.6] años; p=0.09109); (RR<sub>DOM</sub>=1.29; IC95%, 1.05-1.59; p=0.0643). La edad y el genotipo CC de *ABCB1* rs1045642 se confirmaron en el análisis multivariante como factores de riesgo para experimentar toxicidad gastrointestinal durante el tratamiento con 5FU (OR= 1.06; IC95%, 1.01-1.13; p=0.0369); (OR<sub>DOM</sub>= 5.80; IC95%, 1.40-40.37; p=0.0320).

Toxicidad Respiratoria. El mayor tamaño del tumor y que la histopatología fuera distinta de adenocarcinoma fueron factores de riesgo para la toxicidad respiratoria durante el tratamiento con 5FU (7.0 [6.0-10.0] vs 4.5 [3.5-6] cm; p=0.02117); (RR=0.10; IC95%, 0.02-0.42; p=0.009267). En el análisis multivariante se confirmó que tanto la histopatología adenocarcinoma (OR= 0.11; IC95%, 0.01-1.10; p=0.036079) como el menor tamaño del tumor (OR= 0.63; IC95%, 0.39-0.95; p=0.036079) eran factores protectores para la toxicidad respiratoria.

Reacción Infusional. El tamaño del tumor se relacionó con el riesgo de experimentar una reacción infusional al tratamiento (7.0 [4.0-8.7] vs 4.5 [3.5-5.9]; p=0.03833).

Toxicidad Hematológica. El genotipo AG de *DPYD* rs17376848 aumentó el riesgo de experimentar toxicidad hematológica durante el tratamiento con 5FU (RR<sub>REC</sub>=2.76; IC95%, 2.11-3.62; p=0.00322).

De todos los resultados obtenidos en el análisis bivariante (Tabla 10-5 del Anexo), solo se confirmaron como asociaciones independientes los detallados en la Tabla 6-8.

Tabla 6-8. Asociaciones entre toxicidad y variables clínicas, socio-demográficas y genéticas encontradas en los pacientes tratados en primera línea con 5FU.

TRATAMIENTO CON 5FU					
TOXICIDAD	Variable	Referencia	OR	CI95%	p
MODIFICACIÓN QUIMIOTERAPIA	Diagnóstico	CR	6.51	2.24-20.67	0.000844
	ABCB1 Trend rs1045642	--	3.06	1.32-7.69	0.012073
GASTROINTESTINAL	ABCB1 Dominante rs1045642	CT, TT	5.80	1.40-40.37	0.0320
	Edad	--	1.06	1.01-1.13	0.0369
RESPIRATORIA	Tamaño tumor (cm)	--	0.63	0.39-0.95	0.036079
	Histopatología	OTROS	0.11	0.01-1.10	0.045570

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-valor

### 6.1.4. TRATAMIENTO CON CAPECITABINA EN PRIMERA LÍNEA

#### 6.1.4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En la Tabla 6-9Tabla 6-7 se muestran las características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes de la población de estudio que recibieron una primera línea de tratamiento con Capecitabina.

Tabla 6-9. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento con capecitabina en primera línea para cáncer colorrectal.

VARIABLES CLÍNICAS		N	N(%)
SEXO (MUJER)		84	30 (35.7)
ECOG PS	0	80	65 (81.3)
	1-2		15 (18.7)
ESTADÍO	I -II	84	23 (27.4)
	III-IV		61 (72.6)
DIAGNÓSTICO	CANCER COLON	84	54 (64.3)
	CANCER RECTO		30 (35.7)
HISTOPATOLOGÍA	ADENOCARCINOMA	84	75 (89.3)
	OTROS		9 (10.7)
VARIABLES CLÍNICAS		N	P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )
TAMAÑO DEL TUMOR (CM)		77	5 (6 - 3.8)
EDAD DE DIAGNÓSTICO (AÑOS)		84	68.2 (60.1 – 72.7)
TOXICIDAD		N	P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )
GRADO 3-4		80	23 (28.7)
MODIFICACIÓN QUIMIOTERAPIA		79	45 (57.0)
GASTROINTESTINAL		80	54 (67.5)
REACCIÓN INFUSIONAL		80	18 (22.5)
CARDIOVASCULAR		80	3 (3.7)
ASTENIA		80	20 (25)
CUTÁNEA		80	33 (41.2)
RESPIRATORIA		80	10 (12.5)
SNP (MAF)	GENOTIPO	N	N(%)
DPYD rs67376798 (T)	TA	84	1 (1.2)
	AA		83 (98.8)
DPYD rs17376848 (G)	AG	84	2 (2.4)
	AA		82 (97.6)

SNP (MAF)	GENOTIPO	N	N(%)
<i>ABCB1</i> rs1045642 (T)	CC	84	20 (23.8)
	CT		48 (57.1)
	TT		16 (19.1)
<i>MTHFR</i> rs1801131 (C)	CC	84	33 (39.3)
	AC		44 (52.3)
	AA		7 (8.3)
<i>MTHFR</i> rs1801133 (T)	CC	84	34 (40.5)
	CT		36 (42.8)
	TT		14 (16.7)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; OTROS: adecarcinoma mucoso y pólipo vellosos; P<sub>50</sub>: percentil 50; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; SNP: Single Nucleotide Polymorphism MAF: Alelo de menor frecuencia.

#### 6.1.4.2. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y GENÉTICAS EN LA TOXICIDAD AL TRATAMIENTO

Toxicidad Grado 3-4. Las mujeres experimentaron menos toxicidades de alto grado durante el tratamiento con capecitabina (RR=0.37; IC95%, 0.14-0.98; p=0.02582). Los pacientes con el genotipo CC para *ABCB1* rs1045642 experimentaron menor riesgo de toxicidad grado 3-4 (RR<sub>DOM</sub>= 0.31; IC95%, 0.08-1.19; p=0.04444). En el análisis multivariante, el sexo femenino se asoció con toxicidad grado 3-4 durante el tratamiento con capecitabina (OR=0.27; IC95%, 0.07-0.85; p=0.037).

Modificación del tratamiento. Sólo se obtuvieron dos tendencias; la reducción del riesgo por parte del genotipo TT de *ABCB1* rs1045642 (RR<sub>REC</sub>=0.58; IC95%, 0.28-1.20; p=0.0767) y el aumento con la presencia del genotipo CC de *MTHFR* rs1801131 (RR<sub>REC</sub>=1.50; IC95%, 1.05-2.15; p=0.07181).

Toxicidad Respiratoria. Ser mujer y tener menor edad fueron factores de riesgo de toxicidad respiratoria durante el tratamiento con capecitabina (RR=4.10; IC95%, 1.15-14.66; p=0.03115); (58.0 [56.2-60.5] vs 69.5 [62.1-73.0] años; p=0.003536). La presencia del alelo T de *MTHFR* 677 rs1801133 mostró tendencia a aumentar el riesgo (RR<sub>TREND</sub>=1.81; IC95%, 0.79-4.14; p=0.02704). El sexo femenino y la edad se confirmaron, en el análisis multivariante, como factores de riesgo de toxicidad respiratoria durante el tratamiento con capecitabina (OR=4.78; IC95%, 1.11-25.54; p=0.0435); (OR=1.10; IC95%, 1.02-1.20; p=0.0148).

Toxicidad Cutánea. Los pacientes con cáncer de colon experimentaron más toxicidad cutánea que aquellos con cáncer de recto (RR=1.88; IC95%, 0.97-3.61; p=0.04013).

Reacción Infusional. Las mujeres experimentaron reacción infusional con mayor frecuencia durante el tratamiento (RR=2.76; IC95%, 1.20-6.34; p=0.01269)

Toxicidad Cardiovascular. Las mujeres experimentaron más toxicidad cardiovascular que los hombres (RR=2.96; IC95%,2.17-4.05; p=0.01922).

Astenia. El genotipo CC de *MTHFR* rs1801131 resultó ser un factor de riesgo para padecer astenia (RR<sub>REC</sub>=3.48; IC95%,1.81-6.66; p=0.009395).

Los resultados de los análisis bivariate y multivariante pueden consultarse en la Tabla 10-6 del Anexo y en Tabla 6-10 respectivamente.

Tabla 6-10. Asociaciones entre toxicidad y variables clínicas, socio-demográficas y genéticas encontradas en los pacientes tratados en primera línea con capecitabina.

TRATAMIENTO CON CAPECITABINA					
TOXICIDAD	Variable	Referencia	OR	CI95%	p
GRADO 3-4 RESPIRATORIA	Sexo	H	0.27	0.07-0.85	0.037
	Edad	--	1.10	1.02-1.20	0.0148

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-valor;

### 6.1.5. TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO EN PRIMERA LÍNEA

#### 6.1.5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En la Tabla 6-11, se muestran las características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes de CCR tratados con oxaliplatino en primera línea.

Tabla 6-11. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento con oxaliplatino en primera línea para cáncer colorrectal.

VARIABLES CLÍNICAS		N	N(%)
SEXO (MUJER)		166	63 (37.9)
ECOG PS	0	159	141 (88.7)
	1-2		18 (11.3)
ESTADÍO	I-II	166	46 (27.7)
	III-IV		120 (72.3)
DIAGNÓSTICO	CANCER COLON	166	119 (71.7)
	CANCER RECTO		47 (28.3)
HISTOPATOLOGÍA	ADENOCARCINOMA	166	152 (91.5)
	OTROS		14 (8.5)
VARIABLES CLÍNICAS		N	P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )
TAMAÑO DEL TUMOR (CM)		156	4.5 (3.5 - 6)
EDAD DE DIAGNÓSTICO (AÑOS)		166	61.1 (55.4 - 67.1)
TOXICIDAD		N	N(%)
GRADO 3-4		161	48 (29.8)
MODIFICACIÓN QT		159	108 (67.9)
HEMATOLÓGICA		161	55 (34.2)
NEUROLÓGICA		160	141 (88.1)
GASTROINTESTINAL		160	116 (72.5)
REACCIÓN INFUSIONAL		160	36 (22.5)
ASTENIA		160	65 (40.6)
RESPIRATORIA		160	15 (9.4)

SNP (MAF)	GENOTIPO	N	N(%)
<i>XRCC1</i> rs1799782 (T)	CC	166	147 (88.5)
	CT		18 (10.8)
	TT		1 (0.6)
<i>XRCC1</i> rs25487 (T)	CC	166	69 (41.6)
	CT		73 (44.0)
	TT		24 (14.4)
<i>ERCC1</i> rs11615 (G)	AA	166	60 (36.1)
	AG		78 (47.0)
	GG		28 (16.9)
<i>ERCC1</i> rs3212986 (T)	GG	166	94 (56.6)
	GT		54 (32.5)
	TT		18 (10.9)
<i>GSTP1</i> rs1695 (G)	AA	166	84 (50.6)
	AG		64 (38.6)
	GG		18 (10.8)
<i>ABCB1</i> rs1045642 (T)	CC	166	35 (21.1)
	CT		107 (64.5)
	TT		24 (14.4)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; OTROS: adecarcinoma mucoso y pólipos vellosos; P<sub>50</sub>: percentil 50; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; SNP: Single Nucleotide Polymorphism, MAF: Alelo de menor frecuencia.

### 6.1.5.2. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y GENÉTICAS EN LA TOXICIDAD AL TRATAMIENTO

Se analizaron seis SNPs: *ABCB1* rs1045642, *XRCC1* rs25487, *XRCC1* rs1799782, *ERCC1* rs11615, *ERCC1* rs3212986 y *GSTP1* rs1695; por tanto, se tomó un p-value ajustado por Bonferroni de 0.008 (0.05/6) para el análisis bivariante. En el análisis multivariante se tomó como p-value 0.05.

Toxicidad Grado 3-4. Un ECOG avanzado se asoció con menor toxicidad grado 3-4 (RR=0.55; IC95%, 0.32-0.94; p=0.05074) y el genotipo GG de *GSTP1* rs1695 con el aumento del riesgo (RR<sub>DOM</sub>=1.61; IC95%, 0.98-2.64; p=0.05566), aunque ninguna de las asociaciones resultó significativa.

Modificación del tratamiento. Los pacientes con cáncer de colon necesitaron más modificaciones del tratamiento que aquellos con cáncer de recto (RR=1.59; IC95%, 1.16-2.19; p=0.0005318). El genotipo TT de *ABCB1* rs1045642 mostró tendencia a reducir la necesidad de ajuste del tratamiento (RR<sub>REC</sub>=0.67; IC95%, 0.43-1.04; p=0.02556). En el análisis multivariante, los pacientes con cáncer de colon necesitaron más modificaciones en su tratamiento que aquellos pacientes con cáncer de recto (OR=3.74; IC95%, 1.79-7.96; p=0.000495), mientras que



los pacientes que presentaban el genotipo TT de *ABCB1* rs1045642 necesitaron menos cambios ( $OR_{REC}=0.32$ ; IC95%, 0.12-0.82;  $p=0.018370$ ).

Reacción Infusional. El sexo femenino se asoció con mayor riesgo de reacción infusional durante el tratamiento con oxaliplatino ( $RR=1.62$ ; IC95%, 0.92-2.87;  $p=0.09564$ ), aunque no fue significativa.

Toxicidad Respiratoria. La edad, el sexo femenino y el alelo G de *GSTP1* rs1695 se relacionaron con mayor riesgo de toxicidad respiratoria (60.9 [55.1 – 66.2] vs 64.6 [57.6 – 70.2];  $p=0.02921$ ); ( $RR=3.25$ ; IC95%, 1.16 -9.05;  $p=0.01681$ ); ( $RR_{TREND}=2.04$ ; IC95%, 0.96-4.37;  $p=0.003047$ ). Por otro lado, el genotipo GG de *GSTP1* rs1695 ( $RR_{REC}=3.94$ ; IC95%, 1.52-10.25;  $p=0.01503$ ) y el genotipo TT de *ERCC1* rs3212986 ( $RR_{REC}=2.87$ ; IC95%,1.02-8.07;  $p=0.04715$ ) mostraron tendencia a aumentar el riesgo de toxicidad respiratoria, mientras que el genotipo AA de *GSTP1* rs1695 mostró tendencia a disminuirlo ( $RR_{DOM}=0.24$ ; IC95%, 0.07-0.83;  $p=0.0127$ ). En el análisis multivariante, el alelo GG de *GSTP1* rs1695 resultó ser un factor de riesgo para experimentar toxicidad respiratoria durante el tratamiento con oxaliplatino ( $OR_{REC}=5.07$ ; IC95%, 1.41-16.8;  $p=0.00879$ ).

Astenia. Solo se obtuvieron tendencias; el diagnóstico de cáncer de colon, el genotipo GG de *ERCC1* rs11615 y el genotipo TT de *ERCC1* rs3212986 parecían aumentar el riesgo de astenia ( $RR=1.52$ ; IC95%, 0.93-2.46;  $p=0.07184$ ); ( $RR_{REC}=1.74$ ; IC95%, 1.21-2.52;  $p=0.009538$ ); ( $RR_{REC}=1.61$ ; IC95%, 1.05-2.46;  $p=0.06031$ ). En el análisis multivariante, los pacientes homocigotos para el alelo G de *ERCC1* rs11615 tuvieron más riesgo de padecer astenia que los pacientes heterocigotos u homocigotos para el alelo A ( $OR_{REC}=3.01$ ; IC95%, 1.30-7.32;  $p=0.0118$ ).

Toxicidad Neurológica. La histopatología de adenocarcinoma del tumor mostró tendencia a aumentar el riesgo de toxicidad neurológica ( $RR=1.26$ ; IC95%,0.90 -1.76;  $p=0.0659$ ).

Los resultados obtenidos en el análisis bivalente para los pacientes que incluían oxaliplatino en su tratamiento se detalla en Tabla 10-7 del Anexo, mientras que el análisis multivariante se refleja en la Tabla 6-12.

Tabla 6-12. Asociación (multivariante) entre diferentes toxicidades y variables clínicas, socio-demográficas y genéticas en los pacientes tratados en primera línea con oxaliplatino.

TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO					
TOXICIDAD	Variable	Referencia	OR	CI95%	p
RESPIRATORIA	GSTP1 Recesivo rs1695	AA, AG	5.07	1.41-16.8	0.00879
ASTENIA	ERCC1 Recesivo rs11615	AA, AG	3.01	1.30-7.32	0.0118
MODIFICACIÓN QUIMIOTERAPIA	Diagnóstico	CR	3.74	1.79-7.96	0.000495
	ABCB1 Recesivo rs1045642	CC,CT	0.32	0.12-0.82	0.018370

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-valor

### 6.1.6. TRATAMIENTO CON IRINOTECÁN EN SEGUNDA LÍNEA

#### 6.1.6.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Las características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes que fueron tratados con irinotecán en la segunda línea del tratamiento están recogidas en la Tabla 6-13.

Tabla 6-13. Características clínicas, socio-demográficas y genéticas de los pacientes en tratamiento con irinotecán en segunda línea para cáncer colorrectal.

VARIABLES CLÍNICAS		N	N(%)
SEXO (MUJER)		54	23 (42.6)
ECOG PS	0	51	41 (80.4)
	1-2		10 (19.6)
ESTADÍO	I -II	54	8 (14.8)
	III-IV		46 (85.2)
DIAGNÓSTICO	CANCER COLON	54	40 (74.1)
	CANCER RECTO		14 (25.9)
HISTOPATOLOGÍA	ADENOCARCINOMA	54	57 (87.0)
	ADENOCARCINOMA MUCINOSO		7 (13.0)
VARIABLES CLÍNICAS		N	P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )
TAMAÑO DEL TUMOR (CM)		50	4.5 (3.2 - 6)
EDAD DE DIAGNÓSTICO (AÑOS)		54	61.1 (53 - 72.2)
TOXICIDAD		N	N(%)
GRADO 3-4		54	13 (24.0)
MODIFICACIÓN QT		53	35 (66.0)
HEMATOLÓGICA		49	13 (26.5)
NEUROLÓGICA		48	6 (12.5)
GASTROINTESTINAL		49	35 (71.5)
ASTENIA		48	19 (39.6)
SNP (MAF)	GENOTIPO	N	N(%)
XRCC1 rs1799782 (T)	CC	54	44 (81.5)
	CT		10 (18.5)
	TT		0 (0)
XRCC1 rs25487 (T)	CC	54	25 (46.3)
	CT		21 (38.9)
	TT		8 (14.8)
ERCC1 rs11615 (G)	AA	54	20 (37.1)
	AG		28 (51.8)
	GG		6 (11.1)

SNP (MAF)	GENOTIPO	N	N(%)
<i>ERCC1</i> rs3212986 (T)	GG	54	31 (57.4)
	GT		20 (37.0)
	TT		3 (5.6)
<i>ABCB1</i> rs1045642 (T)	CC	54	13 (24.1)
	CT		31 (57.4)
	TT		10 (18.5)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; P<sub>50</sub>: percentil 50; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; SNP: Single Nucleotide Polymorphism, MAF: Alelo de menor frecuencia.

### 6.1.6.2. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y GENÉTICAS EN LA TOXICIDAD AL TRATAMIENTO

Se analizaron cinco SNPs: *ABCB1* rs1045642, *XRCC1* rs25487, *XRCC1* rs1799782, *ERCC1* rs11615 y *ERCC1* rs3212986. Por tanto, se tomó un p-value ajustado por Bonferroni de 0.01 (0.05/5) para el análisis bivariante. En el análisis multivariante se tomó como p-value 0.05.

En el análisis bivariante de las relaciones entre las variables clínicas y genéticas y la toxicidad al tratamiento con irinotecán solo se encontraron tendencias (Tabla 10-8 del Anexo), mientras que, en el análisis multivariante, no se obtuvo ninguna asociación independiente en el grupo de los 54 pacientes tratados con Irinotecán en segunda línea.

Toxicidad Grado 3-4. Los pacientes homocigotos para el alelo T de *XRCC1* rs25487 (RR<sub>REC</sub>=2.44; IC95%, 0.99-6.04; p=0.0842) tendieron a experimentar más toxicidad grado 3-4, mientras que los que presentaban el alelo G de *ERCC1* rs11615 mostraron tendencia a estar más protegidos (RR<sub>TREND</sub>=0.51; IC95%, 0.22-1.16; p=0.0761).

Modificación del tratamiento. Los pacientes con el genotipo TT de *XRCC1* rs25487 mostraron tendencia a mayor riesgo de modificación del tratamiento (RR<sub>REC</sub>=1.67; IC95%, 1.31-2.12; p=0.04032).

Toxicidad Gastrointestinal. Los pacientes en estadios más avanzados mostraron tendencia a experimentar menos toxicidad gastrointestinal (RR=0.56; IC95%, 0.24-1.35; p=0.0914).

Toxicidad Hematológica. La presencia del alelo T de *ABCB1* rs1045642 mostró tendencia a ser un factor protector para la toxicidad hematológica durante el tratamiento con irinotecán (RR<sub>TREND</sub>=0.55; IC95%, 0.27-1.12; p=0.06919).

Astenia. El genotipo CC de *XRCC1* rs1799782 mostró tendencia a aumentar el riesgo (RR<sub>DOM</sub>=4.74; IC95%, 0.72-31.34; p=0.06542), mientras que ser mujer parecía proteger de padecer astenia (RR=4.74; IC95%, 0.72-31.34; p=0.06542).

*Toxicidad Neurológica.* Los pacientes portadores del alelo T de *XRCC1* rs25487 mostraron tendencia a tener menor riesgo de toxicidad neurológica (RR<sub>TREND</sub>=0.18; IC95%, 0.02-1.35; p=0.07869).

## 6.2. SUPERVIVENCIA

### 6.2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

Se estudiaron 194 pacientes caucásicos. El número de exitus registrado fue de 62 (31.9%), siendo la mediana de supervivencia global de 41.4 meses [30.8-55.9]. Las mutaciones más frecuentes se encontraron en el codón 12 del gen *KRAS* (9.28% para el SNP rs121913530 y 5.67% para el SNP rs121913529). Todos los pacientes analizados para *KRAS* (rs112445441, rs121913238, rs121913240), *NRAS* (rs11554290, rs121913254) y *PIK3CA* (rs121913279) resultaron ser wild-type. Las características basales se resumen en la Tabla 6-14.

Tabla 6-14. Características clínico-patológicas de los 194 pacientes incluidos en el estudio.

VARIABLE		N	N(%)	P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )
SEXO (MUJER)		194	72 (37.1)	--
TAMAÑO DEL TUMOR (CM)		178	--	4.6 (3.5, 6.0)
EDAD DE DIAGNÓSTICO (AÑOS)		194	--	62 (57, 69)
EXITUS		194	62 (31.9)	--
ECOG PERFORMANCE STATUS	0	185	157 (84.9)	--
	1		26 (14.0)	
	2		2 (1.1)	
	3		0 (0)	
	4		0 (0)	
ESTADÍO	I	194	1 (0.5)	--
	II		50 (25.8)	
	III		95 (49.0)	
	IV		48 (24.8)	
DIAGNÓSTICO	CCD	194	49 (25.3)	--
	CCI		11 (5.7)	
	CCS		74 (38.1)	
	CR		56 (28.9)	
	OTROS*		4 (2.0)	
HISTOPATOLOGÍA	ADC	194	175 (90.2)	--
	ADCmuc		18 (9.3)	
	PV		1 (0.5)	
TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA	PIRIMIDINA	194	22 (11.34)	--
	PIRIMIDINA + OXALIPLATINO		166 (85.57)	
	PIRIMIDINA + IRINOTECAN		2 (1.03)	
	OXALIPLATINO + IRINOTECAN		1 (0.52)	
	IRINOTECAN		3 (1.55)	
<b>SUPERVIVENCIA</b>				
SG (MESES)		194	--	41.4 (30.8, 55.9)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, CCD: cáncer de colon derecho; CCI: cáncer de colon izquierdo; CCS: cáncer de colon sigmoide; CR: cáncer de recto; ADC: adenocarcinoma; ADCmuc: adenocarcinoma mucoso; PV: pólipo vellosos.

\*Incluye cáncer de colon transverso y cáncer yeyunal

## 6.2.2. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LOS TUMORES

La Tabla 6-15 detalla la frecuencia de mutaciones en los genes *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* y *PIK3CA*. Las mutaciones más frecuentes se encontraron en el codón 12 del gen *KRAS* (9.28% para el SNP rs121913530 y 5.67% para el SNP rs121913529). Todos los pacientes analizados para *KRAS* (rs112445441, rs121913238, rs121913240), *NRAS* (rs11554290, rs121913254) y *PIK3CA* (rs121913279) resultaron ser *wild-type*, por lo que no se incluyeron en el análisis estadístico.

Tabla 6-15. Frecuencias de las mutaciones encontradas en los tumores colorrectales presentes en la población de estudio

MUTACIÓN	GENOTIPO	N(%)
<i>KRAS</i> G12C rs121913530	GT	18 (9.28)
	GG	176 (90.72)
<i>KRAS</i> G12D rs121913529	GA	11 (5.67)
	GG	183 (94.33)
<i>KRAS</i> G13S rs121913535	GA	1 (0.52)
	GG	193 (99.48)
<i>KRAS</i> Q61H rs17851045	TA	2 (1.03)
	TT	192 (98.97)
<i>NRAS</i> G12D rs121913237	GA	1 (0.52)
	GG	193 (99.48)
<i>NRAS</i> G13D rs121434596	GA	2 (1.03)
	GG	192 (98.97)
<i>BRAF</i> V600E rs113488022	TA	1 (0.52)
	TT	193 (99.48)
<i>PIK3CA9</i> E545K rs104886003	GA	4 (2.06)
	GG	190 (97.94)
<i>PIK3CA9</i> E542K rs121913273	AG	6 (3.09)
	AA	188 (96.91)
<i>PIK3CA20</i> H1047Y rs121913281	CT	1 (0.52)
	CC	193 (99.48)

## 6.2.3. INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y GENÉTICAS EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

### 6.2.3.1. ANÁLISIS BIVARIANTE

En el análisis bivalente (Tabla 6-16), los pacientes con ECOG de 0 presentaron una mayor supervivencia global (92.93 vs 28.76 meses;  $p=3.4 \cdot 10^{-11}$ ) (Figura 6-1). No se obtuvo relación entre supervivencia global y el resto de características clínico-patológicas analizadas.

En cuanto a los genes, los pacientes con el gen *BRAF* V600E rs113488022 mutado tuvieron menor supervivencia global (29.90 vs 77.43 meses;  $p=0.049$ ). Lo mismo ocurrió con el gen *PIK3CA9* E545K rs104886003 (37.35 vs 77.43 meses;  $p=0.0024$ ). El genotipo CT para el gen *PIK3CA20* H1047Y mostró una tendencia hacia un mayor riesgo de muerte comparado con el CC (30.40 vs 77.43 meses;  $p=0.055$ ).

Figura 6-1. Gráficas de Supervivencia Global de CCR en función del ECOG y el genotipo de BRAF, PIK3CA9 y PIK3CA20.

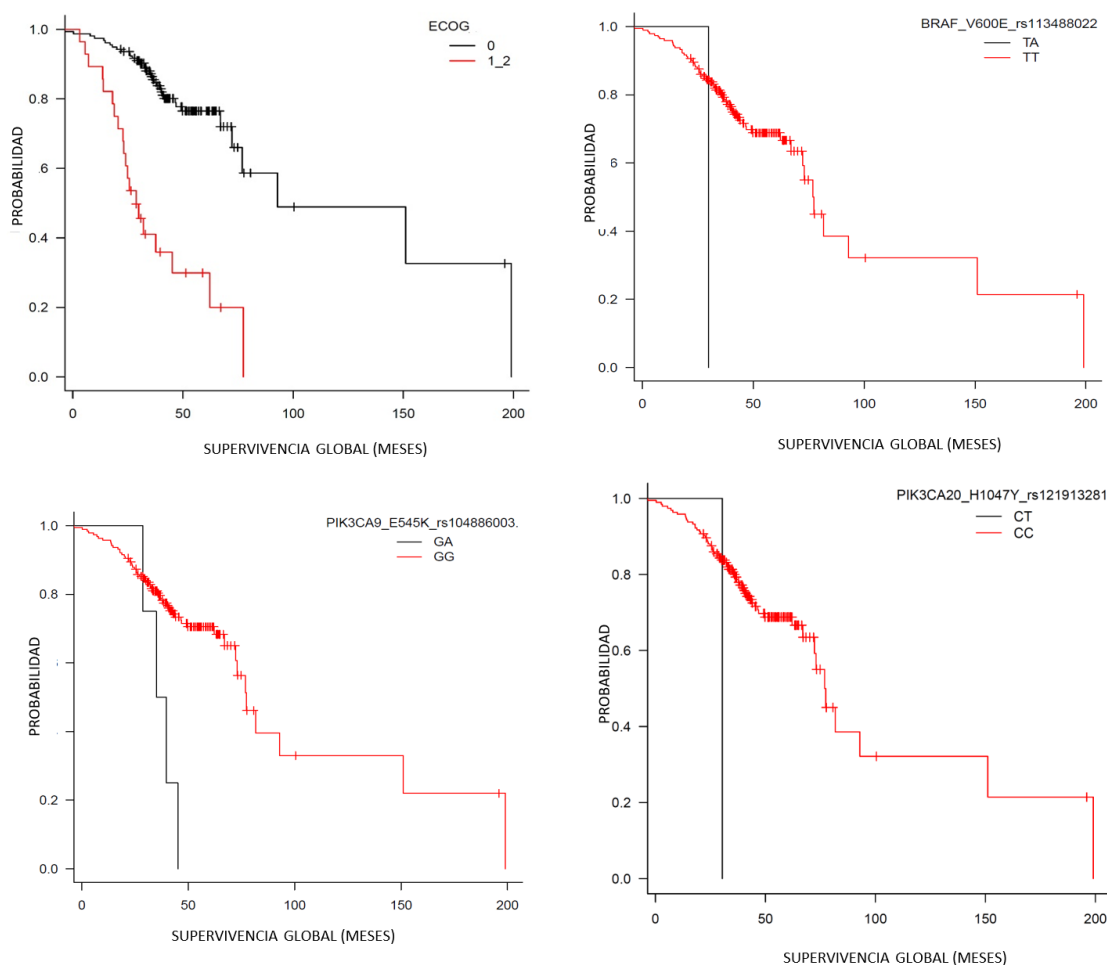


Tabla 6-16. Influencia de las características clínicas, sociodemográficas y genéticas en la supervivencia global de los pacientes con carcinoma colorrectal.

Variable		Supervivencia Global (Meses)			
		Kaplan-Meier			Logrank
		N	Nº eventos	Mediana	p
<b>Clínicas y demográficas</b>					
Sexo	Mujer	72	27	77.43	0.22
	Hombre	122	35	76.90	
Histopatología	ADC	175	54	76.90	0.92
	OTROS	19	8	199.07	
Estadio	I-II	51	10	72.27	0.093
	III-IV	143	52	77.43	
ECOG Performance Status	0	157	36	92.93	3.4e-11*
	1-2	28	20	28.76	
Diagnóstico	CC	138	44	76.90	0.83
	CR	56	18	77.43	

Genéticas					
KRAS G12C rs121913530	GT	18	2	NA	0.12
	GG	176	60	76.90	
KRAS G12D rs121913529	GA	11	4	92.93	0.76
	GG	183	58	76.90	
KRAS G13S rs121913535	GA	1	0	--	0.57
	GG	193	62	76.90	
KRAS Q61H rs17851045	TA	2	1	42.87	0.64
	TT	192	61	77.43	
NRAS G12D rs121913237	GA	1	1	36.97	0.13
	GG	193	61	77.43	
NRAS G13D rs121434596	GA	2	0	--	0.40
	GG	192	62	76.90	
BRAF V600E rs113488022	TA	1	1	29.90	0.049*
	TT	193	61	77.43	
PIK3CA9 E545K rs104886003	GA	4	4	37.35	0.0024*
	GG	190	58	77.43	
PIK3CA9 E542K rs121913273	AG	6	2	NA	0.97
	AA	188	60	76.90	
PIK3CA20 H1047Y rs121913281	CT	1	1	30.40	0.055
	CC	193	61	77.43	

ADC: Adenocarcinoma; OTROS: Adenocarcinoma mucinoso y pólipos vellosos. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, CC: Cáncer de colon; CR: Cáncer de recto; NA: Not available \*p<0.05

### 6.2.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante (Tabla 6-17) confirmó que un ECOG de 0 conlleva menor de riesgo de muerte (HR= 0.17; IC95%, 0.10 -0.31; p=1.656 .10<sup>-9</sup>) en comparación con un ECOG mayor. La única asociación genética independiente fue entre el genotipo CT para PIK3CA20 H1047Y rs121913281 y mayor riesgo de muerte (HR= 8.93; IC95%, 1.20-66.57; p=0.03268). No se encontró ninguna relación entre el resto de mutaciones analizadas y la supervivencia global en pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal.

Tabla 6-17 Asociación entre las características genéticas y clínico-patológicas y la supervivencia global en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal.

VARIABLE	REFERENCIA	HR	IC95%	p
ECOG Performance Status	1-2	0.17	0.10-0.31	1.656e-09
PIK3CA20 H1047Y rs121913281	CC	8.93	1.20 – 66.57	0.03268

HR: Hazard ratio; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p: Coeficiente de Pearson; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

### 6.2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO ESTRATIFICADO POR ECOG

Se realizó un análisis estratificado para explorar el efecto de las mutaciones estudiadas en pacientes con diferentes grados de ECOG, de manera que los grupos fueran más homogéneos y efecto de ECOG no se superpusiera al de los genes.

En el grupo de pacientes con ECOG 0, en el análisis bivariante (Tabla 6-18Tabla 6-18), se observó menor supervivencia global en los que presentaban el gen PIK3CA mutado, tanto la

mutación E545K (rs104886003) en el exón 9 (37.35 vs 92.93 meses; p=0.003) como la mutación H1047Y (rs12191328) en el exón 20 (30.40 vs 92.93 meses; p=0.0048) (Figura 6-2). También se observó menor supervivencia global en los pacientes con localización tumoral en el colon (76.9 vs >50 meses; p=0.012). En el análisis multivariante (Tabla 6-19. Asociación entre las características genéticas y la supervivencia global en pacientes con ECOG 0Tabla 6-19), se confirmaron las relaciones entre ambas mutaciones de *PIK3CA* y un mayor riesgo de muerte: E545K (HR=5.49; IC95%, 1.28-23.51; p=0.021720) y H1047Y (HR=53.49; IC95%, 4.63-617.40; p=0.001429). Además, los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon tuvieron más riesgo de muerte que los diagnosticados de cáncer de recto (HR=5.95; IC95%, 1.42-25.02; p=0.014870).

En el caso de los pacientes con ECOG mayor de 0, los pacientes con adenocarcinoma tuvieron mayor supervivencia global (32.02 vs 22.95 meses; HR=0.27; IC95%, 0.08-0.93; p=0.033), asociación que no se confirmó en el análisis posterior.

Tabla 6-18. Influencia de las características clínicas, sociodemográficas y genéticas en la supervivencia global estratificada por ECOG.

Variables		Supervivencia Global							
		ECOG 0				ECOG 1-2			
		N	Nº eventos	Mediana	P	N	Nº eventos	Mediana	P
<b>Clinicas y demográficas</b>									
Sexo	Mujer	59	17	92.93	0.18	12	10	26.37	0.28
	Hombre	98	19	199.07		16	10	32.03	
Histopatología	ADC	143	33	92.93	0.22	24	16	32.03	0.033*
	OTROS	14	3	199.07		4	4	22.95	
Estadío	I-II	45	7	72.27	0.34	4	2	45.20	0.20
	III-IV	112	29	151.10		24	18	25.30	
Diagnóstico	CC	120	33	76.9	0.012*	13	7	45.20	0.15
	CR	37	3	NA		15	13	23.17	
<b>Genéticas</b>									
KRAS G12C rs121913530	GT	17	1	NA	0.15	1	1	28.77	0.69
	GG	140	35	92.93		27	19	29.90	
KRAS G12D rs121913529	GA	11	4	92.93	0.23	0	0	NA	NA
	GG	146	32	151.10		28	20	41.25	
KRAS G13S rs121913535	GA	1	0	NA	0.64	0	0	NA	NA
	GG	156	36	92.93		28	20	41.25	
KRAS Q61H rs17851045	TA	1	0	NA	0.64	0	0	NA	NA
	TT	156	36	92.93		28	20	41.25	
NRAS G12D rs121913237	GA	1	1	36.97	0.13	0	0	NA	NA
	GG	156	35	92.93		28	20	41.25	
NRAS G13D rs121434596	GA	2	0	NA	0.48	0	0	NA	NA
	GG	155	36	92.93		28	20	41.25	
BRAF V600E rs113488022	TA	0	0	NA	NA	1	1	29.90	0.78
	TT	157	36	41.43		27	19	28.77	
PIK3CA9 E545K rs104886003	GA	2	2	37.35	0.003*	2	2	36.98	0.9
	GG	155	34	92.93		26	18	27.83	
PIK3CA9 E542K rs121913273	AG	5	1	NA	0.75	0	0	NA	NA
	AA	152	35	92.93		28	20	41.25	
PIK3CA20 H1047Y rs121913281	CT	1	1	30.40	0.0048*	0	0	NA	NA
	CC	156	35	92.93		28	20	41.25	



Figura 6-2. Gráficas de Supervivencia Global en función del diagnóstico, la histopatología y el genotipo de PIK3CA9, PIK3CA20 en la muestra estratificada por ECOG.

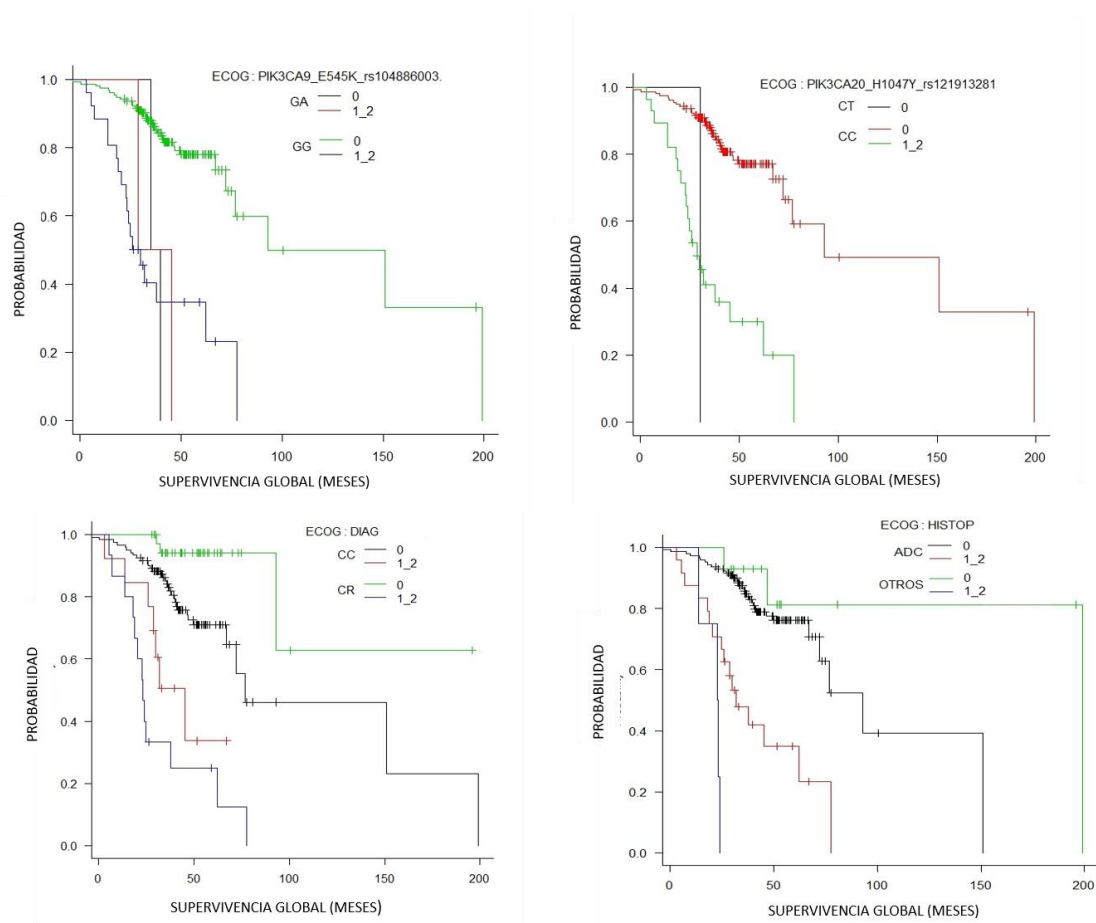


Tabla 6-19. Asociación entre las características genéticas y la supervivencia global en pacientes con ECOG 0

VARIABLE	REFERENCIA	HR	IC95%	p
PIK3CA9 E545K rs104886003	GG	5.49	1.28 – 23.51	0.021720
PIK3CA20 H1047Y rs121913281	CC	53.49	4.63 – 617.40	0.001429
Diagnóstico	CR	5.95	1.42 – 25.02	0.014870

HR: Hazard ratio; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p: Coeficiente de Pearson; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CR: Cáncer de recto; OTROS: Adenocarcinoma mucinoso y pólipos vellosos.

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. TOXICIDAD

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común a nivel mundial entre los hombres y el segundo más común entre las mujeres<sup>3</sup>. El desarrollo de la biología celular y molecular en las últimas décadas ha permitido avanzar en el conocimiento de las bases biológicas del cáncer de colon y ha supuesto un cambio radical en el desarrollo de nuevas terapias. Sin embargo, las terapias actuales, especialmente los esquemas basados en 5-FU, ocasionan importantes efectos adversos. Por otra parte, más de 50% de los pacientes sometidos a quimioterapia para CCR no tienen evidencia significativa de beneficio<sup>89</sup>, lo que compromete la supervivencia de dichos pacientes.

En este estudio se evaluó la influencia de la presencia de marcadores genéticos sobre la toxicidad del tratamiento y la supervivencia de pacientes con CCR.

El grado de toxicidad 3-4 es la variable de medida más frecuentemente utilizada en la literatura. En este estudio, se analizaron todos los grados de toxicidad (1-4) así como la necesidad de modificación del tratamiento (reducción de dosis, retraso o suspensión debido a la toxicidad), para estar seguros de que todos los efectos adversos que pudieron influir de algún modo en el tratamiento estuvieran incluidos.

*DPYD* es el gen que codifica la enzima DPD (dihidropirimidin deshidrogenasa), que se encarga del metabolismo hepático de 5FU y capecitabina. Se han estudiado muchas variantes genéticas de este gen y algunas de ellas parecen disminuir en mayor o menor grado la actividad de DPD, lo que aumentaría el tiempo de exposición a la fluoropirimidina, y por tanto el riesgo de toxicidad<sup>95</sup>. Las variantes estudiadas que más disminuyen la actividad de la enzima son rs3918290 (*DPYD*\*2A), rs55886062 (*DPYD* \*13) y rs67376798, mientras que el efecto de rs17376848 resulta en una reducción más moderada<sup>71</sup>. En la población española (Iberian Population in Spain; IBS), no se encontraron las variantes rs3918290, rs55886062 y rs67376798, y la frecuencia de la variante rs17376848 encontrada fue baja (0.0187, 4/214)<sup>92</sup>. En nuestro estudio, de los 194 pacientes ninguno era portador de las variantes rs3918290 y rs55886062, mientras que encontramos solo dos pacientes con la variante rs67376798, lo que fue insuficiente para obtener asociaciones con el riesgo de toxicidad. Sin embargo, los nueve portadores de la variante para rs17376848 encontrados presentaron más riesgo de padecer toxicidad hematológica, tanto en el grupo general de primera línea ( $OR_{REC}=4.85$ ; IC95%, 1.23-23.65;  $p=0.03$ ) como en el subgrupo tratado con 5FU ( $RR_{REC}=2.76$ ; IC95%, 2.11-3.62;  $p=0.003$ ).

De los 6 pacientes tratados con FOLFOX, 2 desarrollaron neutropenia, 1 trombopenia y otro, neutropenia + trombopenia durante el tratamiento. Sólo en uno de los casos la neutropenia se consideró grado 3. No se obtuvo ninguna asociación en el subgrupo tratado con Capecitabina, lo cual podría deberse a que solo dos de los nueve portadores se encontraban en este grupo. Uno de los pacientes portadores no recibió ni 5FU ni capecitabina en su tratamiento, por lo que no se tuvo en cuenta. Nuestros hallazgos están en concordancia con los obtenidos por otros autores<sup>69,95</sup>. Un estudio de 64 pacientes italianos obtuvo asociación entre el genotipo AG de rs17376848 y la toxicidad grado 3-4 al tratamiento con capecitabina, irinotecán y oxaliplatino (esquema COI), (OR=14.53; IC95%, 1.36-155.20; p=0.03)<sup>64</sup>. Teh y colaboradores<sup>66</sup> también asociaron el alelo G de rs17376848 con el riesgo de neutropenia durante el tratamiento con 5FU en 26 pacientes de origen asiático (OR=2.3; IC95%, 1.01-5.09; p=0.02). En los países asiáticos la frecuencia de esta variante es mayor (0.1212 para la población china y 0.1202 para la japonesa)<sup>92</sup>, lo que podría explicar el resultado a pesar de la pequeña muestra. Kristensen obtuvo un resultado similar en 68 pacientes de cáncer de colon europeos donde la variante se relacionó con el riesgo de toxicidad a 5FU y capecitabina (RR=6; p=0.01). Por otra parte, estudios posteriores realizados en las poblaciones de dos ensayos clínicos (CAIRO2, 508 pacientes y TOSCA, 100 pacientes) no relacionaron el genotipo AG de rs17376848 con el riesgo de toxicidad severa durante el tratamiento con 5FU o capecitabina (RR=0.9; IC95%, 0.3-3.0; p=0.9)<sup>96</sup>; (OR=1.34; IC95%, 0.73-2.49; p=0.5)<sup>63</sup>. La disparidad en los resultados puede deberse a que los criterios para considerar un evento tóxico como severo en los ensayos clínicos fueron más rígidos que en los estudios más pequeños por lo que, considerando el efecto de rs17376848 sobre *DPYD* como moderado, pudieron dejar fuera eventos tóxicos con los que sí estaría relacionado.

Multidrug resistance protein 1 (MDR1), ATP-binding cassette sub-family B member 1 (*ABCB1*) or P-glycoprotein es una proteína transportadora ampliamente distribuida y expresada en las células hepáticas, renales y del epitelio intestinal, donde expulsa xenobióticos (como toxinas o fármacos) previamente absorbidos hacia los conductos biliares, los túbulos urinarios y el lumen intestinal respectivamente. Algunas células tumorales sobreexpresan gran cantidad de glicoproteína P, siendo esta una causa importante de la multirresistencia de algunos tumores a la quimioterapia. En humanos está codificada por el gen *ABCB1*<sup>74</sup>. En nuestro estudio, los pacientes tratados con 5FU que portaban el alelo T de rs1045642 necesitaron ajuste del tratamiento debido a la toxicidad (OR=3.06; IC95%, 1.32-7.69; p=0.01), mientras que en el grupo de los tratados con Oxaliplatino y genotipo TT, un número menor de pacientes necesitaron ajuste del tratamiento (OR=0.32; IC95%, 0.12-0.82; p=0.02). Este

resultado, a priori, puede carecer de sentido, ya que en el grupo del tratamiento con 5FU el 97% (100/103) fueron tratados con la combinación de ambos fármacos (FOLFOX). Sin embargo, en el grupo de tratamiento con oxaliplatino, además de los 100 pacientes en tratamiento con FOLFOX también se analizaron 64 pacientes en tratamiento con XELOX y este “efecto protector” se debe al esquema XELOX, ya que en el grupo de Capecitabina (donde no había FOLFOX) se obtuvo un resultado parecido (RR=0.58; IC95%, 0.28-1.20; p=0.08) que no llegó a ser significativa. Para comprobar esta idea, comparamos además el porcentaje de tratamientos en primera línea con FOLFOX o con XELOX de pacientes portadores del genotipo TT que precisaron modificación (53.48 vs 40%; p=0.5), aunque para comprobar esta hipótesis haría falta una muestra mayor. Se observó también una asociación entre el genotipo CC y el riesgo de padecer toxicidad gastrointestinal durante el tratamiento con 5FU (OR=5.80; IC95%, 1.40-40.37; p=0.03). Otros autores<sup>78,79</sup> han relacionado el genotipo CC con la menor incidencia de diarrea durante el tratamiento basado en irinotecán (RR=0.27; IC95%, 0.16-1.03; p=0.04); (OR=0.162; IC95%, 0.031-0.844; p=0.03).

En teoría, al reducir la actividad de la enzima que codifica, los polimorfismos en el gen *MTHFR* aumentarían la disponibilidad del cofactor 5,10-*MTHFR*, potenciando tanto el efecto como la toxicidad de las fluoropirimidinas al aumentar el tiempo de inhibición de la TS<sup>97</sup>. Nuestros resultados mostraron una asociación entre el alelo T de *MTHFR* C677T rs1801133 y el mayor riesgo de presentar un episodio de toxicidad respiratoria durante el tratamiento en primera línea (OR=2.51; IC95%, 1.10-6.10; p=0.03). Este resultado se vio reflejado únicamente en el subgrupo de tratamiento con capecitabina como tendencia (RR=1.81; IC95%, 0.79-4.14; p=0.02). Ningún estudio ha asociado el polimorfismo rs1801133 con la toxicidad a capecitabina<sup>97-99</sup>. En cambio, los genotipos CT+TT sí se relacionaron con el aumento de diarrea (OR=2.14; IC95%, 1.01-4.56; p=0.04), mucositis (OR=8.17; IC95%, 1.25-53.61; p=0.03) y neutropenia (OR=3.03; IC95%, 1.39-6.60; p=0.005) durante el tratamiento con 5FU en 161 pacientes de origen asiático<sup>72</sup>. Los pacientes coreanos que portaban el genotipo TT presentaban mayor riesgo de experimentar toxicidad severa con FOLFOX que los genotipos CT y CC (OR=2.32; IC95%, 1.19-4.55; p=0.01)<sup>86</sup>. En cambio, en un estudio de 130 pacientes italianos, se asoció el genotipo CC a un aumento de la toxicidad severa en general (OR=3.10; IC95%, 1.21-7.94; p=0.04)<sup>73</sup>. Los pacientes incluidos en nuestro estudio portadores del el genotipo CC de la variante de *MTHFR* rs1801131 experimentaron mayor riesgo de padecer astenia durante el tratamiento con capecitabina (OR=3.48; IC95%, 1.81-6.66; p=0.009), en consonancia con el desarrollo de algún episodio de toxicidad grado 2-3 durante el tratamiento con capecitabina (OR=0.06; IC95%, 0.01-0.3, p < 0.05), de acuerdo a un pequeño estudio de 54 pacientes<sup>99</sup>.

Otros estudios no han encontrado ningún efecto de rs1801131 sobre el riesgo de experimentar Toxicidad severa (grados 3-4)<sup>73,97</sup>.

X-ray repair cross complementing 1 (*XRCC1*) y Excision Repair Cross-Complementing group 1 (*ERCC1*) son proteínas codificada por el gen de mismo nombre cuya función es reparar el ADN dañado por radiaciones ionizantes y agentes alquilantes como oxaliplatino. Para realizar su función, estas proteínas se unen a la topoisomerasa III y la topoisomerasa I respectivamente<sup>80,81</sup>. Teniendo en cuenta que la diana terapéutica de irinotecán es la topoisomerasa I, estas proteínas podrían estar relacionadas con cambios en su toxicidad. Nuestros resultados mostraron en la primera línea de tratamiento asociación del alelo T de *XRCC1* rs1799782 con la reducción del riesgo de experimentar toxicidad cutánea (OR=0.31; IC95%, 0.10-0.82; p=0.03), resultado que no se replicó en la estratificación por tratamiento. En segunda línea obtuvimos asociaciones entre el alelo T de *XRCC1* rs1799782 y el menor riesgo de astenia (OR=0.17; IC95%, 0.03-0.69; p=0.03) y entre el riesgo de padecer toxicidad gastrointestinal y el alelo T de *XRCC1* rs25487 (OR=3.03; IC95%, 1.47-7.01; p=0.005). El 62.7% de los tratamientos de segunda línea contenía irinotecán y fue interesante obtener resultados en este subgrupo, aunque debido al pequeño tamaño muestral se quedaron en tendencias: el genotipo CC de *XRCC1* rs1799782 se relacionó con mayor riesgo de astenia (RR=4.74; IC95%,0.72-31.34; p=0.006542) la presencia del alelo T de *XRCC1* rs25487 con toxicidad severa (RR<sub>REC</sub>=2.44; IC95%, 0.99-6.04; p=0.08 y con menor toxicidad neurológica) (RR<sub>TREND</sub>=0.18; IC95%, 0.02-1.35; p=0.08 El genotipo CC de rs25487 se ha asociado con menor riesgo de sufrir neuropatías durante el tratamiento con FOLFOX en 292 pacientes asiáticos (HR=0.56, IC95%, 0.32-0.99; p=0.04)<sup>86</sup>. Sin embargo, McLeod y colaboradores no encontraron asociación entre las variantes de *XRCC1* y 114 pacientes tratados con irinotecán, leucovorin y 5FU<sup>77</sup>. Éste es el primer estudio en evaluar a variante rs1799782 en cáncer colorrectal, por lo que los resultados no pueden compararse con estudios previos. En nuestro estudio, los pacientes portadores del genotipo GG de *ERCC1* rs11615 experimentaron mayor riesgo de astenia, tanto en primera línea (OR=2.91; IC95%, 1.32-6.64; p=0.009), como el subgrupo cuyo tratamiento contenía oxaliplatino (OR=3.01; IC95%, 1.30-7.32; p=0.01). Los pacientes en primera línea también sufrieron mayor riesgo de toxicidad neurológica (OR=3.98; IC95%,1.17-19.38; p=0.04), aunque este resultado no se reflejó en ningún subgrupo de tratamiento. En la literatura, *ERCC1* rs11615 ha sido relacionado con el riesgo de neutropenia durante el tratamiento con oxaliplatino en población asiática (Genotipo AA; OR=4.58; IC95%, 1.20-17.40; p=0.026)<sup>86</sup> y en población española (Genotipo GG; OR=0.20; IC95%, 0.06-0.69; p=0.01)<sup>79</sup>.

*GSTP1* (Glutathione S-Transferase) es un enzima que tiene un importante papel en la detoxificación de xenobióticos mediante la reducción de glutatión, codificada en humanos por el gen *GSTP1*<sup>82</sup>. Thierry Lecomte asoció el polimorfismo rs1615 a neurotoxicidad grado 3 durante el tratamiento basado en oxaliplatino en 64 pacientes de origen europeo (Genotipo AA; OR=5.54; IC95%, 1.1-28.02; p=0.03)<sup>83</sup> y hay otros estudios que también han sugerido esta asociación<sup>77,85</sup>. En nuestro caso en el grupo de oxaliplatino obtuvimos asociación entre el genotipo GG con el mayor riesgo de toxicidad respiratoria (OR=5.07; IC95%,1.41-16.8; p=0.009), mientras que en la población general de primera línea se asoció el alelo G a toxicidad cardiovascular (OR=4.05; IC95%, 1.40-13.50; p=0.01), cutánea (OR=1.81; IC95%, 1.52-2.89; p=0.01) y respiratoria (OR=3.01; IC95%, 1.43-6.72; p=0.005).

No obtuvimos ningún resultado significativo teniendo en cuenta tan sólo la gravedad de la toxicidad experimentada. Parecían aumentar el riesgo el genotipo AA de rs1695 de *GSTP1* en el subgrupo de oxaliplatino (RR=1.61; IC95%, 0.98-2.64; p=0.05566), y el genotipo TT de rs25487 de *XRCC1* (RR=2.44; IC95%,0.99-6.04; p=0.0842) en el grupo de irinotecán. El genotipo CC de *ABCB1* rs1045642 en el subgrupo de capecitabina (RR=0.31; IC95%, 0.08-1.19; p=0.0444), y el alelo G de rs11615 de *ERCC1* (RR=0.51; IC95%, 0.22-1.16; p=0.0761) en el grupo de irinotecán parecieron disminuir el grado de toxicidad. En cuanto a la necesidad de modificación del tratamiento, aparte de las asociaciones de *ABCB1* rs1045642 obtenidas en los grupos tratados con 5FU y oxaliplatino, observamos algunas tendencias en el grupo de capecitabina del genotipo TT de *ABCB1* rs1045642 (RR=0.58; IC95%, 0.28-1.20; p=0.0767) y el genotipo CC de *MTHFR* rs1801131 (RR=1.50; IC95%, 1.05-2.15; p=0.07181) y del genotipo TT de *XRCC1* rs25487 en el grupo de irinotecán (RR=1.67; IC95%, 1.31-2.12; p=0.04032). Estos datos podrían servir como base para futuros estudios con mayor tamaño muestral que puedan dilucidar si estas tendencias reflejan verdaderas asociaciones enmascaradas por una falta de potencia.

## 7.2. SUPERVIVENCIA

EGF (epidermal growth factor), al unirse con su receptor (EGFR), activa dos vías principales de señalización, RAS-*BRAF*-MEK-ERK y *PIK3CA*-AKT, que son responsables de iniciar procesos de progresión y la diferenciación celular, apoptosis y reparación de ADN<sup>7,100,101</sup>. Mutaciones en los genes *KRAS*, *BRAF*, *NRAS* (vía MAPK/ERK) y *PIK3CA* (vía *PIK3CA*/AKT) se han relacionado en numerosos estudios con la respuesta a anticuerpos monoclonales (Cetuximab y Panitumumab), con la progresión y la supervivencia global en CRC<sup>32,60,61,102-113</sup>.

En nuestro estudio analizamos la supervivencia global en CCR. Nuestros resultados fueron significativos para la vía *PIK3CA/AKT*, no para *MAPK/ERK*. En un primer análisis de los datos, obtuvimos asociación entre el riesgo de muerte y la presencia de la mutación H1047Y en el exón 20 de *PIK3CA* (HR= 8.93; IC95%, 1.20-66.57; p=0.03268). También obtuvimos una fuerte asociación entre el ECOG 0 y la supervivencia global (HR=0.17; IC95%, 0.10-0.31; p=1.656·10<sup>-9</sup>). ECOG PS es una escala de 0 a 5 publicada en 1982 por el Eastern Cooperative Oncology Group que mide cómo afecta la enfermedad a las actividades diarias del paciente. Parece lógico pensar que los pacientes con ECOG 0 (funcionalidad completa) tengan más oportunidades de sobrevivir que aquellos con ECOG 1-2. Consideramos que el efecto del ECOG podría estar enmascarando el efecto de otras variables sobre la supervivencia global por lo que decidimos realizar un nuevo análisis estratificando la muestra.

En este segundo análisis se confirmó que los pacientes con genotipo CT para *PIK3CA*20 H1047Y tenían un mayor riesgo de muerte (HR=8.93; IC95%, 1.20-66.57; p=0.03268) y apareció una nueva asociación entre la mutación E545K del exón 9 de *PIK3CA* (HR=5.49; IC95%, 1.28-23.51; p=0.021720).

Nuestros hallazgos son comparables a los obtenidos por Sartore-Bianchi <sup>60</sup> y De Roock <sup>61</sup>. Sartore-Bianchi encontró que los pacientes con al menos una alteración en los genes *PIK3CA* y *PTEN* tenían mayor riesgo de progresión que aquellos sin alteraciones en dichos genes (HR=1.86; IC95%, 1.16-2.96; p=0.009). Al igual que nosotros, no encontró asociación para las mutaciones en *KRAS* y la supervivencia libre de progresión (HR=1.50; IC95%, 0.89-2.52; p=0.128), aunque tampoco encontró asociación con la supervivencia global en ninguno de los casos (*PIK3CA*, p=0.2518; *KRAS*, p=0.1127). De Roock sólo obtiene asociación entre la supervivencia (libre de progresión y global) y las mutaciones del exón 20 en pacientes con tumores *KRAS* wild-type (HR=2.27; IC95%, 1.10-4.66; p=0.042/HR=3.30; IC95%, 1.46-7.45; p=0.012).

Wendy De Roock, además, sugiere que las mutaciones en los exones 9 y 20 de *PIK3CA*, deberían ser estudiadas por separado, ya que las alteraciones que producen son diferentes y puede llevar a resultados sesgados. La mutación en el exón 9 (helical domain) produce la activación de la proteína RAS, mientras que el exón 20 (kinasa domain) induce una ganancia de función independiente de RAS <sup>114</sup>. En nuestro estudio, tal y como sugiere De Roock, analizamos por separado las mutaciones en los exones 9 y 20 de *PIK3CA*, lo que no ocurre en el estudio de Sartore-Bianchi.

## 7.3. LIMITACIONES

### 7.3.1. TOXICIDAD

La principal limitación de este estudio fue la heterogeneidad de la heterogénea en cuanto al tratamiento. La estratificación en subgrupos de tratamiento, aunque proporcionó una evaluación más homogénea de las toxicidades derivadas de cada fármaco, supuso una pérdida de potencia estadística que podría haber enmascarado algunas asociaciones.

### 7.3.2. SUPERVIVENCIA

Nuestra muestra fue demasiado pequeña para incluir la variable respuesta al tratamiento, ya que los pacientes se hallaban en diferentes estadios de la enfermedad y líneas de tratamiento en el momento de nuestro estudio, y el periodo de seguimiento del estudio (dos años) resultó insuficiente para estudiar la supervivencia libre de progresión. En cuanto a los resultados, creemos que la potencia estadística no ha sido suficiente para obtener asociaciones entre las mutaciones de la vía EFGR (*KRAS*, *NRAS* y *BRAF*) y la supervivencia al CCR. A pesar del tamaño muestral, obtuvimos asociaciones claras entre las mutaciones en el gen *PIK3CA*, tanto y la supervivencia en CCR.



## 8. CONCLUSIONES

### 8.1. CONCLUSIÓN GENERAL

Nuestros resultados muestran que los pacientes de CCR con ECOG 0 que presentan mutaciones en el gen *PIK3CA*, tanto en el exón 9 (E545K) como en el exón 20 (H1047Y) tienen mayor riesgo de muerte que los pacientes con el gen no mutado. En cuanto a los polimorfismos genéticos, rs17376848 de *DPYD*, rs1801131 y rs1801133 de *MTHFR*, rs1799782 y rs25487 de *XRCC1*, rs11615 de *ERCC1* y rs1695 *GSTP1* están asociados a la aparición de distintos efectos tóxicos durante el tratamiento quimioterápico del CCR, aunque no pueden considerarse como factores de riesgo de toxicidad severa (grados 3 y 4).

### 8.2. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

1. La práctica totalidad de los pacientes de CCR tratados con 5FU, Capecitabina, Oxaliplatino e Irinotecán experimentan toxicidad de grado 1-2, y aproximadamente un tercio experimenta al menos un episodio de toxicidad de grado 3-4 durante el transcurso de su tratamiento quimioterápico.
2. La mediana de supervivencia de los pacientes de CCR tratados con 5FU, Capecitabina, Oxaliplatino e Irinotecán supera los 40 meses tras el tratamiento.
3. Nuestros pacientes de CCR presentaron frecuencias similares de los polimorfismos genéticos estudiados a las de población caucásica europea, mientras que las variantes *DPYD* rs3918290, *DPYD* rs55886062 y *UGT1A1* rs4148323 fueron monomórficas.
4. Las mutaciones más frecuentes en los pacientes de CCR fueron las del codón 12 del gen *KRAS*.
5. Los polimorfismos rs17376848 de *DPYD*, rs1801131 y rs1801133 de *MTHFR*, rs1799782 y rs25487 de *XRCC1*, rs11615 de *ERCC1* y rs1695 *GSTP1* están asociados a la aparición de distintos efectos tóxicos durante el tratamiento quimioterápico del CCR.
6. Los pacientes con ECOG 0 que presentan mutaciones en el gen *PIK3CA*, tanto en el exón 9 (E545K) como en el exón 20 (H1047Y) tienen mayor riesgo de muerte que los pacientes con el gen no mutado.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Published 2016. <https://www.R-project.org/>. Available from: <https://www.R-project.org/>
2. Report T. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. 2013;(November 2012):452-458. doi:10.1038/bmt.2012.244
3. Globocan- The Global Cancer Observatory. Colorectal cancer Source: Globocan 2018. *Globocan 2018*. 2019;876:1-2. <http://gco.iarc.fr/today>
4. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres. *Soc Española Oncol Médica*. Published online 2020:36.
5. García Flores E. Cáncer de colon y recto. Sociedad Española de Oncología Médica. Published 2020. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?showall=1>
6. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de colon. Accessed July 19, 2020. <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/evolucion-cancer-colon#:~:text=Aproximadamente un 54 %25 de los,o fase de la enfermedad.>
7. Puerta-García E. Pharmacogenomics Molecular biomarkers in colorectal. *Pharmacogenetics*. Published online 2015.
8. Greene FL. TNM: our language of cancer. *CA Cancer J Clin*. 54(3):129-130. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=15195787&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=15195787&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
9. Bathe OF, Farshidfar F. From genotype to functional phenotype: unraveling the metabolomic features of colorectal cancer. *Genes (Basel)*. 5(3):536-560. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=25055199&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=25055199&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
10. Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Dukes's classification: A valid prognostic indicator for gastric cancer. *Gut*. 1994;35(10):1368-1371. doi:10.1136/gut.35.10.1368
11. NCI. National Cancer Institute. Cáncer de colon (PDQ®)-Versión para profesionales de salud. Accessed July 3, 2019. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/tratamiento-colorrectal-pdq#section/all>
12. AEMPS. Ficha técnica 5-FLUOROURACILO.
13. AEMPS. Ficha técnica Capecitabina.
14. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*. 19(21):4097-4106. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11689577&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11689577&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
15. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 19(8):2282-2292. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11304782&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11304782&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
16. AEMPS. Ficha técnica Oxaliplatino.
17. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 27(19):3109-3116. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=19451431&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=19451431&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
18. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 378(13):1177-1188. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=29590544&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_Results](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=29590544&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_Results)

- Panel.Pubmed\_RVDocSum
19. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1987;5(10):1559-1565. doi:10.1200/JCO.1987.5.10.1559
  20. Scheithauer W, Rosen H, Kornek G V, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*. 1993;306(6880):752-755. doi:10.1136/bmj.306.6880.752
  21. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer. *Lancet (London, England)*. 356(9227):373-378. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=10972369&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=10972369&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
  22. Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM, et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 13(6):1303-1311. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=7751875&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=7751875&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
  23. AEMPS. Ficha técnica Irinotecán.
  24. Saltz LB, Cox J V, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 343(13):905-914. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11006366&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11006366&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
  25. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)*. 355(9209):1041-1047. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=10744089&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=10744089&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
  26. Porschen R, Arkenau H-T, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(27):4217-4223. doi:10.1200/JCO.2006.09.2684
  27. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Tr. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(27):4224-4230. doi:10.1200/JCO.2006.09.8467
  28. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 14(4):1128-1135. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=8648367&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=8648367&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
  29. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet (London, England)*. 352(9138):1413-1418. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=9807987&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=9807987&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
  30. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 25(13):1658-1664. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=17470858&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=17470858&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)

31. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal Cancer Statistics , 2017. 2017;67(3):177-193. doi:10.3322/caac.21395.
32. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Galvano A, Vincenzi B, Russo A. Critical Reviews in Oncology / Hematology Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients ? A systematic review and. *Crit Rev Oncol / Hematol*. 2016;99:150-157. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.12.015
33. Carón RW, Yacoub A, Zhu X, et al. H-RAS V12-induced radioresistance in HCT116 colon carcinoma cells is heregulin dependent. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(2):243-255. Accessed February 13, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713896>
34. Karasarides M, Anand-Apte B, Wolfman A. A direct interaction between oncogenic Ha-Ras and phosphatidylinositol 3-kinase is not required for Ha-Ras-dependent transformation of epithelial cells. *J Biol Chem*. 276(43):39755-39764. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11514541&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11514541&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
35. Khosravi-Far R, Der CJ. The Ras signal transduction pathway. *Cancer Metastasis Rev*. 13(1):67-89. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=8143346&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=8143346&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
36. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 3(6):459-465. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=12778136&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=12778136&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
37. Brink M, Weijenberg MP, de Goeij AFPM, et al. Meat consumption and K-ras mutations in sporadic colon and rectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer*. 2005;92(7):1310-1320. doi:10.1038/sj.bjc.6602491
38. Edkins S, O'Meara S, Parker A, et al. Recurrent KRAS codon 146 mutations in human colorectal cancer. *Cancer Biol Ther*. 5(8):928-932. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=16969076&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=16969076&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
39. Friday BB, Adjei AA. K-ras as a target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. 1756(2):127-144. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=16139957&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=16139957&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
40. Takashima A, Faller D V. Targeting the RAS oncogene. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(5):507-531. doi:10.1517/14728222.2013.764990
41. Docs O, Fazakas F, Horvath NL, Toth L, Andras C, Horvath Z. Changes of 2 Codon 12/13 Mutation Status in Recurrent Colorectal Cancer. *Pathol Oncol Res POR*. Published online 2014.
42. Lievre A, Laurent-Puig P. Genetics: Predictive value of KRAS mutations in chemoresistant CRC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(6 SRC-BaiduScholar FG-0):306-307.
43. Lievre A, Bachet JB, Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF. Le KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2006;66(8 SRC-BaiduScholar FG-0):3992-3995.
44. McDaniel AS, Zhai Y, Cho KR, et al. HRAS mutations are frequent in inverted urothelial neoplasms. *Hum Pathol*. 45(9):1957-1965. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=25097040&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=25097040&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
45. Feng J, Hua F, Shuo R, et al. Upregulation of non-mutated H-ras and its upstream and downstream signaling proteins in colorectal cancer. *Oncol Rep*. 8(6):1409-1413. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11605075&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11605075&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
46. Ikonou G, Kostourou V, Shirasawa S, Sasazuki T, Samiotaki M, Panayotou G. Interplay between oncogenic K-Ras and wild-type H-Ras in Caco2 cell transformation. *J Proteomics*. 75(17):5356-5369. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related)

- Articles&IdsFromResult=22800643&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_Results  
Panel.Pubmed\_RVDocSum
47. Roberts ML, Drosopoulos KG, Vasileiou I, et al. Microarray analysis of the differential transformation mediated by Kirsten and Harvey Ras oncogenes in a human colorectal adenocarcinoma cell line. *Int J cancer*. 118(3):616-627. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related)  
Articles&IdsFromResult=16152623&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_Results  
Panel.Pubmed\_RVDocSum
48. Eskandarpour M, Kiaii S, Zhu C, Castro J, Sakko AJ, Hansson J. Suppression of oncogenic NRAS by RNA interference induces apoptosis of human melanoma cells. *Int J cancer*. 115(1):65-73. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related)  
Articles&IdsFromResult=15688405&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_Results  
Panel.Pubmed\_RVDocSum
49. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet*. 40(5):600-608. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related)  
Articles&IdsFromResult=18372904&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_Results  
Panel.Pubmed\_RVDocSum
50. Wang Y, Velho S, Vakiani E, et al. Mutant N-RAS protects colorectal cancer cells from stress-induced apoptosis and contributes to cancer development and progression. *Cancer Discov*. 3(3):294-307. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related)  
Articles&IdsFromResult=23274911&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_Results  
Panel.Pubmed\_RVDocSum
51. Genomes KKEoGa, cartographer MAPK signaling pathway-Homo sapiens (human). Published online 2014.
52. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-954. doi:10.1038/nature00766
53. Oikonomou E, Makrodouli E, Evagelidou M, Joyce T, Probert L, Pintzas A. BRAF(V600E) efficient transformation and induction of microsatellite instability versus KRAS(G12V) induction of senescence markers in human colon cancer cells. *Neoplasia*. 11(11):1116-1131. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related)  
Articles&IdsFromResult=19881948&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_Results  
Panel.Pubmed\_RVDocSum
54. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene*. 24(24):3995-3998. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related)  
Articles&IdsFromResult=15782118&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_Results  
Panel.Pubmed\_RVDocSum
55. Jensen LH, Lindebjerg J, Byriel L, Kolvråa S, Crüger DG. Strategy in clinical practice for classification of unselected colorectal tumours based on mismatch repair deficiency. *Colorectal Dis*. 10(5):490-497. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related)  
Articles&IdsFromResult=17868408&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_Results  
Panel.Pubmed\_RVDocSum
56. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res*. 65(14):6063-6069. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related)  
Articles&IdsFromResult=16024606&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_Results  
Panel.Pubmed\_RVDocSum
57. Rosty C, Young JP, Walsh MD, et al. PIK3CA activating mutation in colorectal carcinoma: associations with molecular features and survival. *PLoS One*. 2013;8(6):e65479. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related)  
Articles&IdsFromResult=23785428&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_Results  
Panel.Pubmed\_RVDocSum
58. Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M, et al. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer--results from NCIC CTG/AGITG CO.17. *Clin Cancer Res*.

- 20(3):744-753.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=24218517&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=24218517&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
59. Hare LM, Pesse TJ, Waring PM, et al. Physiological expression of the PI3K-activating mutation Pik3ca(H1047R) combines with Apc loss to promote development of invasive intestinal adenocarcinomas in mice. *Biochem J*. 2009;458(2):251-258. doi:10.1042/BJA20081111. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=24320611&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=24320611&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
  60. Sartore-bianchi A, Martini M, Molinari F, et al. PIK3CA Mutations in Colorectal Cancer Are Associated with Clinical Resistance to EGFR-Targeted Monoclonal Antibodies. 2009;(5):1851-1858. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2466
  61. Roock W De, Claes B, Bernasconi D, et al. on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. 2010;11(August):753-762. doi:10.1016/S1470-2045(10)70130-3
  62. AEMPS. Ficha Técnica Xeloda®.
  63. Ruzzo A, Graziano F, Galli F, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics for predicting fluoropyrimidine-related toxicity in the randomised, phase III adjuvant TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Br J Cancer*. 2017;117(9):1269-1277. doi:10.1038/bjc.2017.289
  64. 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):581-588. doi:10.1111/bcp.12631
  65. 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*. 2010;38(3):870-883. doi:10.1177/147323001003800313
  66. Teh LK, Hamzah S, Hashim H, et al. Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing. *Ther Drug Monit*. 2013;35(5):624-630. doi:10.1097/FTD.0b013e318290acd2
  67. Lee AM, Shi Q, Pavey E, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(12):1-12. doi:10.1093/jnci/dju298
  68. Madi A, Fisher D, Maughan TS, et al. Pharmacogenetic analyses of 2183 patients with advanced colorectal cancer; potential role for common dihydropyrimidine dehydrogenase variants in toxicity to chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2018;102:31-39. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.009
  69. Froehlich TK, Amstutz U, Aebi S, Joerger M, Largiadèr CR. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity. *Int J Cancer*. 2015;136(3):730-739. doi:10.1002/ijc.29025
  70. Didier Meulendijks\*, Linda M Henricks\*, Gabe S Sonke, Maarten J Deenen, Tanja K Froehlich, Ursula Amstutz CRL, Barbara A Jennings, Anthony M Marinaki, Jeremy D Sanderson, Zdenek Kleibl, Petra Kleiblova, Matthias Schwab, Ulrich M Zanger CP, Ian Tomlinson, Eva Gross, André B P van Kuilenburg, Cornelis J A Punt, Miriam Koopman, Jos H Beijnen, Annemieke Cats JHMS. Clinical relevance of DPYD variants c . 1679T > G , c . 1236G > A / HapB3 , and c . 1601G > A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity : a systematic review and meta-analysis of individual patient data. 2015;2045(15):1-12. doi:10.1016/S1470-2045(15)00286-7
  71. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Fluoropyrimidine Dosing : 2017 Update. 2019;103(2):210-216. doi:10.1002/cpt.911.Clinical
  72. Nahid NA, Apu MNH, Islam MR, et al. DPYD\*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(1):119-129. doi:10.1007/s00280-017-3478-3
  73. Gusella M, Frigo AC, Bolzonella C, et al. Predictors of survival and toxicity in patients on adjuvant therapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(10):1549-1557. doi:10.1038/sj.bjc.6605052
  74. Uedat K, Clarks DP, Chen C, Roninson IB, Gottesmans MM, Pastan I. The Human Multidrug Resistance. 1987;(1986):505-508.
  75. Riordan JR, Deuchars K, Kartner N, Alon N, Trent J, Ling V. Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammalian cell lines. *Nature*. 1985;316(6031):817-819. doi:10.1038/316817a0
  76. Kartner N, Evernden-Porelle D, Bradley G, Ling V. Detection of P-glycoprotein in multidrug-resistant cell lines by monoclonal antibodies. *Nature*. 1985;316(6031):820-823. doi:10.1038/316820a0
  77. McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: Results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3227-3233. doi:10.1200/JCO.2009.21.7943
  78. 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):1715-1723. doi:10.2217/pgs.10.159
79. 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):1463-1472. doi:10.1007/s00280-013-2145-6
  80. Sijbers AM, van der Spek PJ, Odijk H, et al. Mutational analysis of the human nucleotide excision repair gene ERCC1. *Nucleic Acids Res*. 1996;24(17):3370-3380. doi:10.1093/nar/24.17.3370
  81. Whitehouse CJ, Taylor RM, Thistlethwaite A, et al. XRCC1 stimulates human polynucleotide kinase activity at damaged DNA termini and accelerates DNA single-strand break repair. *Cell*. 2001;104(1):107-117.
  82. Moscow JA, Fairchild CR, Madden MJ, et al. Expression of anionic glutathione-S-transferase and P-glycoprotein genes in human tissues and tumors. *Cancer Res*. 1989;49(6):1422-1428.
  83. Lecomte T, Landi B, Beaune P, Laurent-Puig P, Llorca MA. Glutathione S-transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3050-3056. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-2076
  84. Agostini M, Pasetto LM, Pucciarelli S, et al. Glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism is associated with haematological toxicity in elderly rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiotherapy. *Drugs and Aging*. 2008;25(6):531-539. doi:10.2165/00002512-200825060-00006
  85. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFIRI chemotherapy. *Pharmacogenomics J*. 2008;8(4):278-288. doi:10.1038/sj.tpj.6500463
  86. Lee KH, Chang HJ, Han SW, et al. Pharmacogenetic analysis of adjuvant FOLFOX for Korean patients with colon cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(4):843-851. doi:10.1007/s00280-013-2075-3
  87. Iyer L, Das S, Janisch L, et al. UGT1A1\*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J*. 2002;2(1):43-47. doi:10.1038/sj.tpj.6500072
  88. Kweekel DM, Gelderblom H, Van Der Straaten T, Antonini NF, Punt CJA, Guchelaar HJ. UGT1A1\*28 genotype and irinotecan dosage in patients with metastatic colorectal cancer: A Dutch Colorectal Cancer Group study. *Br J Cancer*. 2008;99(2):275-282. doi:10.1038/sj.bjc.6604461
  89. O'Donnell P, Stadler W. Pharmacogenomics in Early Phase Oncology Clinical Trials: Is There a Sweet Spot in Phase II? *Clin Cancer Res*. 2014;23(1):1-7. doi:10.1038/jid.2014.371
  90. NCI, NIH D. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. *NIH Publ*. 2009;2009:0-71. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf)
  91. Chang CC, Chow CC, Tellier LCAM, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*. 2015;4(1):1-16. doi:10.1186/s13742-015-0047-8
  92. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393
  93. Clarke GM, Anderson C a, Pettersson FH, Cardon LR, Andrew P. Europe PMC Funders Group Basic statistical analysis in genetic case-control studies. *Nat Protoc*. 2011;6(2):121-133. doi:10.1038/nprot.2010.182.
  94. Thorn CF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB: The Pharmacogenomics Knowledge Base. Published online 2014:311-320. doi:10.1007/978-1-62703-435-7
  95. Ruzzo A, Graziano F, Galli F, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics for predicting fluoropyrimidine-related toxicity in the randomised, phase III adjuvant TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Br J Cancer*. 2017;117(9):1269-1277. doi:10.1038/bjc.2017.289
  96. 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):3455-3468. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2209
  97. Van Huis-Tanja LH, Gelderblom H, Punt CJA, Guchelaar HJ. MTHFR polymorphisms and capecitabine-induced toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):208-218. doi:10.1097/FPC.0b013e32835ee8e1
  98. Jennings BA, Loke YK, Skinner J, et al. Evaluating Predictive Pharmacogenetic Signatures of Adverse Events in Colorectal Cancer Patients Treated with Fluoropyrimidines. *PLoS One*. 2013;8(10):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0078053
  99. 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):817-825. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0425
  100. Pandurangan AK. MINI-REVIEW Potential Targets for Prevention of Colorectal Cancer: a Focus on PI3K / Akt / mTOR and Wnt Pathways. 2013;14:2201-2205.
  101. Ciardiello F, Tortora G. EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *N Engl J Med*. 2008;358:1160-1174.
  102. Normanno N, Tejpar S, Morgillo F, De Luca A, Van Cutsem E, Ciardiello F. Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(9):519-527. doi:10.1038/nrclinonc.2009.111
  103. Van Krieken JHJM, Jung A, Kirchner T, et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: Proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch*. 2008;453(5):417-431. doi:10.1007/s00428-008-0665-y

104. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):2091-2096. doi:10.1200/JCO.2009.21.9170
105. Metro G, Finocchiaro G, Cappuzzo F. Anti-cancer therapy with EGFR inhibitors: factors of prognostic and predictive significance. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 2(Supplement 2):ii42-45. doi:10.1093/annonc/mdj920
106. Rizzo S, Bronte G, Fanale D, et al. Prognostic vs predictive molecular biomarkers in colorectal cancer: Is KRAS and BRAF wild type status required for anti-EGFR therapy? *Cancer Treat Rev*. 2010;36(SUPPL. 3):S56-S61. doi:10.1016/S0305-7372(10)70021-9
107. Gajate P, Sastre J, Bando I, et al. Influence of KRAS p . G13D Mutation in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab. *CLCC*. 2012;11(4):291-296. doi:10.1016/j.clcc.2012.02.003
108. Laurent-puig P, Cayre A, Manceau G, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Analysis of PTEN , BRAF , and EGFR Status in Determining Benefit From Cetuximab Therapy in Wild-Type KRAS Metastatic Colon Cancer. 2013;27(35). doi:10.1200/JCO.2008.21.6796
109. Jean-Yves Douillard, M.D., Ph.D., Kelly S. Oliner, Ph.D., Salvatore Siena MD, Josep Taberero, M.D., Ronald Burkes, M.D., Mario Barugel MD, Yves Humblet, M.D., Ph.D., Gyorgy Bodoky, M.D. PD, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1023-1034. doi:10.1056/NEJMoa1305275
110. Christos S. Karapetis, M.D., Shirin Khambata-Ford, Ph.D., Derek J. Jonker, M.D., Chris J. O'Callaghan PD, Dongsheng Tu, Ph.D., Niall C. Tebbutt, Ph.D., R. John Simes, M.D., Haji Chalchal, M.D., Jeremy D. Shapiro MD, Sonia Robitaille, M.Sc., Timothy J. Price, M.D., Lois Shepherd, M.D.C.M., Heather-Jane Au MD, Christiane Langer, M.D., Malcolm J. Moore, M.D., and John R. Zalcberg, M.D. P. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1757-1765.
111. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Cutsem E Van. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Association of KRAS G13D Tumor Mutations With Outcome in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Chemotherapy With or Without Cetuximab. 2015;30(29). doi:10.1200/JCO.2012.42.2592
112. Yu Imamura, Teppei Morikawa, Xiaoyun Liao, Paul Lochhead, Aya Kuchiba M, Yamauchi, Zhi Rong Qian, Reiko Nishihara, Jeffrey A. Meyerhardt KMH, Charles S. Fuchs and SO. Specific Mutations in KRAS Codons 12 and 13, and Patient Prognosis in 1075 BRAF-wild-type Colorectal Cancers. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4753–4763. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3210.Specific
113. Osumi H, Shinozaki E, Osako M, Kawazoe Y, Oba M. Cetuximab treatment for metastatic colorectal cancer with KRAS p . G13D mutations improves progression-free survival. Published online 2015:1053-1057. doi:10.3892/mco.2015.602
114. Zhao L, Vogt PK. Helical domain and kinase domain mutations in p110  $\alpha$  of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms. Published online 2008.



# 10. ANEXO

Tabla 10-1. Asociación entre variables clínico-patológicas y reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes durante la primera línea de tratamiento.

TOXICIDAD GRADO 3-4								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	P	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	20 (28.2)	51 (71.8)	0.99	0.48 - 1.99	0.9672	0.99	0.62-1.58
	HOMBRES	33 (28.4)	83 (71.6)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	49 (29.2)	119 (70.8)	1.54	0.49 - 6.70	0.457	1.39	0.56-3.41
	OTROS	4 (21.1)	15 (78.9)					
ESTADÍO	I-II	15 (30.6)	34 (69.4)	1.16	0.53 - 2.49	0.6815	1.11	0.67-1.83
	III-IV	38 (27.5)	100 (72.5)					
ECOG	0	41 (26.8)	112 (73.2)	0.62	0.25 - 1.66	0.2763	0.72	0.41-1.26
	1-2	10 (37.0)	17 (63.0)					
DIAGNÓSTICO	CC	40 (30.1)	93 (69.9)	1.35	0.63 - 3.06	0.4092	1.25	0.73-2.14
	CR	13 (24.1)	41 (75.9)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		62.03(57.69-67.66)	62.47 (56.50-69.90)	--	--	0.6519	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.50(3.50-6.00)	4.55(3.50-6.00)	--	--	0.8749	--	--

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	P	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	25 (35.2)	46 (64.8)	1.36	0.69 - 2.69	0.3319	1.24	0.81-1.90
	HOMBRES	33 (28.4)	83 (71.6)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	53 (31.5)	115 (68.5)	1.29	0.41 - 4.81	0.6403	1.20	0.55-2.63
	OTROS	5 (26.3)	14 (73.7)					
ESTADÍO	I-II	15 (30.6)	34 (69.4)	0.97	0.44 - 2.07	0.9433	0.98	0.60-1.60
	III-IV	43 (31.2)	95 (68.8)					
ECOG	0	49 (32.0)	104 (68.0)	1.34	0.50 - 4.02	0.5279	1.24	0.63-2.43
	1-2	7 (25.9)	20 (74.1)					
DIAGNÓSTICO	CC	46 (34.6)	87 (65.4)	1.84	0.85 - 4.23	0.09761	1.56	0.90-2.70
	CR	12 (22.2)	42 (77.8)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		61.89 (57.02-65.97)	62.57(56.42-70.25)	--	--	0.4027	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.50(3.50-6.00)	4.55(3.50-6.00)	--	--	0.5867	--	--

TOXICIDAD NEUROLÓGICA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	P	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	57 (81.4)	13 (18.6)	1.46	0.67 - 3.33	0.3097	1.09	0.93-1.27
	HOMBRES	87 (75.0)	29 (25.0)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	134 (80.2)	33 (19.8)	3.65	1.37 - 9.72	0.01639*‡	1.52	1.09-2.13
	OTROS	10 (52.6)	9 (47.4)					
ESTADÍO	I-II	39 (79.6)	10 (20.4)	1.19	0.51 - 2.97	0.6717	1.04	0.88-1.23
	III-IV	105 (76.6)	32 (23.4)					
ECOG	0	125 (82.2)	27 (17.8)	3.67	1.40 - 9.53	0.004287*‡	1.48	1.05-2.09
	1-2	15 (55.6)	12 (44.4)					
DIAGNÓSTICO	CC	105 (79.5)	27 (20.5)	1.49	0.66 - 3.27	0.2782	1.10	0.91-1.33
	CR	39 (72.2)	15 (27.8)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		61.01 (56.05-66.24)	70.21(61.64-74.78)	--	--	1.8e-05‡	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.50(3.50-6.00)	4.80(3.80-6.00)	--	--	0.8034	--	--

TOXICIDAD CUTÁNEA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	P	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	36 (51.4)	34 (48.6)	1.86	0.98 - 3.56	0.04153‡	1.42	1.02-1.98
	HOMBRES	42 (36.2)	74 (63.8)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	70 (41.9)	97 (58.1)	0.99	0.34 - 3.00	0.9874	1.00	0.57-1.74
	OTROS	8 (42.1)	11 (57.9)					
ESTADÍO	I-II	23 (46.9)	26 (53.1)	1.32	0.65 - 2.68	0.4082	1.17	0.81-1.68
	III-IV	55 (40.1)	82 (59.9)					
ECOG	0	64 (42.1)	88 (57.9)	1.06	0.43 - 2.70	0.8946	1.03	0.63-1.69
	1-2	11 (40.7)	16 (59.3)					
DIAGNÓSTICO	CC	64 (48.5)	68 (51.5)	2.67	1.28 - 5.85	0.004654‡	1.87	1.15-3.03

	CR	14 (25.9)	40 (74.1)					
		<b>SÍ [P50(P25-P75)]</b>	<b>NO [P50(P25-P75)]</b>					
EDAD (AÑOS)		63.09(56.92-69.95)	62.07(56.58-68.91)	--	--	0.9395	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.80(3.80-6.70)	4.50(3.50-6.00)	--	--	0.2204	--	--

REACCIÓN INFUSIONAL								
Variable		SÍ N (%)	NO N (%)	OR	CI (95%)	P	RR	CI (95%)
SEXO	MUJERES	18 (25.7)	52 (74.3)	1.88	0.84 - 4.19	0.08813	1.51	0.85-2.70
	HOMBRES	18 (15.5)	98 (84.5)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	33 (19.8)	134 (80.2)	1.31	0.34 - 7.43	1*	1.25	0.42-3.69
	OTROS	3 (15.8)	16 (84.2)					
ESTADÍO	I-II	8 (16.3)	41 (83.7)	0.76	0.27 - 1.90	0.5318	0.80	0.39-1.63
	III-IV	28 (20.4)	109 (79.6)					
ECOG	0	32 (21.1)	120 (78.9)	2.13	0.59 - 11.72	0.23	1.89	0.62-5.75
	1-2	3 (11.1)	24 (88.9)					
DIAGNÓSTICO	CC	28 (21.2)	104 (78.8)	1.54	0.62 - 4.23	0.3162	1.43	0.70-2.94
	CR	8 (14.8)	46 (85.2)					
		<b>SÍ [P50(P25-P75)]</b>	<b>NO [P50(P25-P75)]</b>					
EDAD (AÑOS)		60.56 (54.61-55.52)	62.90 (56.98-70.04)	--	--	0.1822	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		5.00 (3.57-7.50)	4.50 (3.50-6.00)	--	--	0.1515	--	--

ASTENIA								
Variable		SÍ N (%)	NO N (%)	OR	CI (95%)	P	RR	CI (95%)
SEXO	MUJERES	25 (35.7)	45 (64.3)	0.85	0.43 - 1.63	0.592	0.90	0.61-1.33
	HOMBRES	46 (39.7)	70 (60.3)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	65 (38.9)	102 (61.1)	1.38	0.46 - 4.65	0.5324	1.23	0.62-2.45
	OTROS	6 (31.6)	13 (68.4)					
ESTADÍO	I-II	18 (36.7)	31 (63.3)	0.92	0.44 - 1.89	0.8093	0.95	0.62-1.45
	III-IV	53 (38.7)	84 (61.3)					
ECOG	0	60 (39.5)	92 (60.5)	1.86	0.70 - 5.53	0.1801	1.52	0.78-2.97
	1-2	7 (25.9)	20 (74.1)					
DIAGNÓSTICO	CC	55 (41.7)	77 (58.3)	1.69	0.82 - 3.59	0.1251	1.41	0.89-2.22
	CR	16 (29.6)	38 (70.4)					
		<b>SÍ [P50(P25-P75)]</b>	<b>NO [P50(P25-P75)]</b>					
EDAD (AÑOS)		63.20 (58.22-68.37)	61.72 (55.57-69.80)	--	--	0.5411	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		5.00 (3.57-7.12)	4.50 (3.50-6.00)	--	--	0.3723	--	--

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL								
Variable		SÍ N (%)	NO N (%)	OR	CI (95%)	P	RR	CI (95%)
SEXO	MUJERES	53 (75.7)	17 (24.3)	1.40	0.68 - 2.95	0.3232	1.10	0.92-1.31
	HOMBRES	80 (69.0)	36 (31.0)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	120 (71.9)	47 (28.1)	1.18	0.35 - 3.56	0.7533	1.05	0.76-1.45
	OTROS	13 (68.4)	6 (31.6)					
ESTADÍO	I-II	33 (67.3)	16 (32.7)	0.76	0.36 - 1.67	0.4524	0.92	0.74-1.15
	III-IV	100 (73.0)	37 (27.0)					
ECOG	0	105 (69.1)	47 (30.9)	0.51	0.14 - 1.50	0.1908	0.85	0.69-1.04
	1-2	22 (81.5)	5 (18.5)					
DIAGNÓSTICO	CC	98 (74.2)	34 (25.8)	1.56	0.74 - 3.25	0.196	1.15	0.92-1.43
	CR	35 (64.8)	19 (35.2)					
		<b>SÍ [P50(P25-P75)]</b>	<b>NO [P50(P25-P75)]</b>					
EDAD (AÑOS)		61.32(56.63-68.54)	65.25 (59.17-71.81)	--	--	0.09886	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.50 (3.50-6.00)	4.70 (3.50-6.00)	--	--	0.6078	--	--

TOXICIDAD CARDIOVASCULAR								
Variable		SÍ N (%)	NO N (%)	OR	CI (95%)	P	RR	CI (95%)
SEXO	MUJERES	5 (7.1)	65 (92.9)	4.35	0.69 - 46.89	0.1055*	4.14	0.83-23.24
	HOMBRES	2 (1.7)	114 (98.3)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	7 (4.2)	160 (95.8)	--	--	1*	--	--
	OTROS	0 (0)	19 (100)					
ESTADÍO	I-II	1 (2.0)	48 (98.0)	0.46	0.01 - 3.91	0.6777*	0.47	0.06-3.77
	III-IV	6 (4.4)	131 (95.6)					
ECOG	0	6 (3.9)	146 (96.1)	1.07	0.12 - 51.01	1*	1.07	0.13-8.51
	1-2	1 (3.7)	26 (96.3)					
DIAGNÓSTICO	CC	7 (5.3)	125 (94.7)	--	--	0.1091*	--	--
	CR	0 (0)	54 (100)					
		<b>SÍ [P50(P25-P75)]</b>	<b>NO [P50(P25-P75)]</b>					
EDAD (AÑOS)		60.43(59.46-62.10)	62.84(56.53-69.46)	--	--	0.7583	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.50(4.50-5.00)	4.50(3.50-6.00)	--	--	0.9963	--	--

TOXICIDAD RESPIRATORIA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	P	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	10 (14.3)	60 (85.7)	3.04	0.95 - 10.69	0.03176‡	2.76	1.05-7.27
	HOMBRES	6 (5.2)	110 (94.8)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	13 (7.8)	154 (92.2)	0.45	0.11 - 2.73	0.214*	0.49	0.15-1.58
	OTROS	3 (15.8)	16 (84.2)					
ESTADÍO	I-II	6 (12.2)	43 (87.8)	1.77	0.50 - 5.74	0.3719*	1.68	0.64-4.37
	III-IV	10 (7.3)	127 (92.7)					
ECOG	0	15 (9.9)	137 (90.1)	2.84	0.40 - 24.33	0.4725*	2.66	0.37-19.35
	1-2	1 (3.7)	26 (96.3)					
DIAGNÓSTICO	CC	12 (9.1)	120 (90.9)	1.25	--	1*	1.23	0.41-3.64
	CR	4 (7.4)	50 (92.6)					
		<b>SÍ [P50(P25-P75)]</b>	<b>NO [P50(P25-P75)]</b>					
EDAD (AÑOS)		63.09 (57.02-69.73)	57.57 (53.08-61.56)	--	--	0.0342‡	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.50 (3.50-6.00)	4.50 (3.80-6.50)	--	--	0.7938	--	--

P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-value; ADC: adenocarcinoma; CC: cáncer de colon; CR: cáncer de recto; \*Test exacto de Fisher; ‡p<0.05

Tabla 10-2. Relación entre toxicidad y SNP en pacientes en primera línea de tratamiento para cáncer colorrectal.

TOXICIDAD GRADO 3-4							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFECTADOS	NO AFECTADOS	p
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	8/20/25	21/52/60	0.968
				TREND	36/70	94/172	0.8146
				ALÉLICO	36/70	94/172	0.8016
				DOMINANTE	28/25	73/60	0.7993
				RECESIVO	8/45	21/112	0.9061
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	9/28/16	17/70/46	0.7053
				TREND	46/60	104/162	0.4227
				ALÉLICO	46/60	104/162	0.4455
				DOMINANTE	37/16	87/46	0.5658
				RECESIVO	9/44	17/116	0.456
1	DPYD rs67376798	T	A	GENOTÍPICO	0/1/52	0/1/132	ND
				TREND	1/105	1/265	0.4981
				ALÉLICO	1/105	1/265	0.4993
				DOMINANTE	1/52	1/132	0.4876*
				RECESIVO	0/53	0/133	ND
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/2/51	0/7/126	ND
				TREND	2/104	7/259	0.6691
				ALÉLICO	2/104	7/259	0.673
				DOMINANTE	2/51	7/126	1*
				RECESIVO	0/53	0/133	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	7/35/11	21/83/29	0.8754
				TREND	49/57	125/141	0.8753
				ALÉLICO	49/57	125/141	0.8937
				DOMINANTE	42/11	104/29	0.875
				RECESIVO	7/46	21/112	0.6567
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	6/15/32	14/56/63	0.205
				TREND	27/79	84/182	0.2653
				ALÉLICO	27/79	84/182	0.2452
				DOMINANTE	21/32	70/63	0.1091
				RECESIVO	6/47	14/119	0.8746
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	9/25/19	20/56/57	0.6803
				TREND	43/63	96/170	0.4361
				ALÉLICO	43/63	96/170	0.4205
				DOMINANTE	34/19	76/57	0.3801
				RECESIVO	9/44	20/113	0.7415
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/4/49	1/17/115	0.6004*
				TREND	4/102	19/247	0.2294
				ALÉLICO	4/102	19/247	0.2232

				DOMINANTE	4/49	18/115	0.2603
				RECESIVO	0/53	1/132	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	5/20/28	14/40/79	0.6011
				TREND	30/76	68/198	0.6167
				ALÉLICO	30/76	68/198	0.5884
				DOMINANTE	25/28	54/79	0.4133
				RECESIVO	5/48	14/119	0.8243
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	10/27/16	20/62/51	0.5507
				TREND	47/59	102/164	0.2878
				ALÉLICO	47/59	102/164	0.2869
				DOMINANTE	37/16	82/51	0.2955
				RECESIVO	10/43	20/113	0.5215

TOXICIDAD HEMATOLOGICA							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFECTADOS	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	8/26/24	21/46/62	0.4913
				TREND	42/74	88/170	0.7133
				ALÉLICO	42/74	88/170	0.6935
				DOMINANTE	34/24	67/62	0.3964
				RECESIVO	8/50	21/108	0.664
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	11/27/20	15/72/42	0.3259
				TREND	49/67	102/156	0.6031
				ALÉLICO	49/67	102/156	0.6217
				DOMINANTE	38/20	87/42	0.7959
				RECESIVO	11/47	15/114	0.1798
1	DPYD rs67376798	T	A	GENOTÍPICO	0/0/58	0/2/127	ND
				TREND	0/116	2/256	0.3404
				ALÉLICO	0/116	2/256	0.3417
				DOMINANTE	0/58	2/127	ND
				RECESIVO	0/58	0/129	ND
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/6/52	0/3/126	ND
				TREND	6/110	3/255	0.01779
				ALÉLICO	6/110	3/255	0.01926
				DOMINANTE	6/52	3/126	0.02665*
				RECESIVO	0/58	0/129	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	6/41/11	22/78/29	0.3515
				TREND	53/63	122/136	0.7361
				ALÉLICO	53/63	122/136	0.7746
				DOMINANTE	47/11	100/29	0.5877
				RECESIVO	6/52	22/107	0.2343
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	4/24/30	16/48/65	0.5145
				TREND	32/84	80/178	0.5207
				ALÉLICO	32/84	80/178	0.504
				DOMINANTE	28/30	64/65	0.8657
				RECESIVO	4/54	16/113	0.2597
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	11/26/21	18/56/55	0.5847
				TREND	48/68	92/166	0.3053
				ALÉLICO	48/68	92/166	0.2903
				DOMINANTE	37/21	74/55	0.4077
				RECESIVO	11/47	18/111	0.3811
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/8/50	1/13/115	0.6296*
				TREND	8/108	15/243	0.6908
				ALÉLICO	8/108	15/243	0.6869
				DOMINANTE	8/50	14/115	0.5638
				RECESIVO	0/58	1/128	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	7/22/29	12/39/78	0.4078
				TREND	36/80	63/195	0.2133
				ALÉLICO	36/80	63/195	0.1798
				DOMINANTE	29/29	51/78	0.1809
				RECESIVO	7/51	12/117	0.5624
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	10/30/18	20/60/49	0.6569
				TREND	50/66	100/158	0.4275
				ALÉLICO	50/66	100/158	0.4279

				DOMINANTE	40/18	80/49	0.3592
				RECESIVO	10/48	20/109	0.7646

TOXICIDAD NEUROLÓGICA							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFECTADOS	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	20/60/64	44874	0.1597
				TREND	100/188	29/55	0.9751
				ALÉLICO	100/188	29/55	0.9732
				DOMINANTE	80/64	20/22	0.364
				RECESIVO	20/124	9/33	0.236
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	22/80/42	4/19/19	0.1366
				TREND	124/164	27/57	0.05839
				ALÉLICO	124/164	27/57	0.07312
				DOMINANTE	102/42	23/19	0.05093
				RECESIVO	22/122	4/38	0.344
1	DPYD rs67376798	T	A	GENOTÍPICO	0/2/142	0/0/42	ND
				TREND	2/286	0/84	0.4425
				ALÉLICO	2/286	0/84	0.4438
				DOMINANTE	2/142	0/42	ND
				RECESIVO	0/144	0/42	ND
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/8/136	0/1/41	ND
				TREND	8/280	1/83	0.3989
				ALÉLICO	8/280	1/83	0.4048
				DOMINANTE	8/136	1/41	0.6864*
				RECESIVO	0/144	0/42	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	20/90/34	8/28/6	0.3718
				TREND	130/158	44/40	0.1695
				ALÉLICO	130/158	44/40	0.2418
				DOMINANTE	110/34	36/6	0.1956
				RECESIVO	20/124	8/34	0.4107
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	15/55/74	5/17/20	0.9039
				TREND	85/203	27/57	0.6566
				ALÉLICO	85/203	27/57	0.644
				DOMINANTE	70/74	22/20	0.6672
				RECESIVO	15/129	5/37	0.7841
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	22/63/59	7/18/17	0.9762
				TREND	107/181	32/52	0.8793
				ALÉLICO	107/181	32/52	0.8752
				DOMINANTE	85/59	25/17	0.9541
				RECESIVO	22/122	7/35	0.8272
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	1/17/126	0/4/38	ND
				TREND	19/269	4/80	0.5442
				ALÉLICO	19/269	4/80	0.5389
				DOMINANTE	18/126	4/38	0.7877*
				RECESIVO	1/143	0/42	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	15/49/80	4/11/27	0.6351*
				TREND	79/209	19/65	0.4152
				ALÉLICO	79/209	19/65	0.3784
				DOMINANTE	64/80	15/27	0.3139
				RECESIVO	15/129	4/38	1*
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	27/67/50	3/22/17	0.1971
				TREND	121/167	28/56	0.1884
				ALÉLICO	121/167	28/56	0.1884
				DOMINANTE	94/50	25/17	0.4943
				RECESIVO	27/117	3/39	0.07193

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFECTADOS	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	23/52/58	6/19/28	0.4341
				TREND	98/168	31/75	0.1965
				ALÉLICO	98/168	31/75	0.1646
				DOMINANTE	75/58	25/28	0.2549
				RECESIVO	23/110	6/47	0.3108

1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	18/70/45	8/29/16	0.8822
				TREND	106/160	45/61	0.6259
				ALÉLICO	106/160	45/61	0.6444
				DOMINANTE	88/45	37/16	0.6326
				RECESIVO	18/115	8/45	0.7818
1	DPYD rs67376798	T	A	GENOTÍPICO	0/2/131	0/0/53	ND
				TREND	2/264	0/106	0.3694
				ALÉLICO	2/264	0/106	0.3707
				DOMINANTE	2/131	0/53	ND
				RECESIVO	0/133	0/53	ND
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/8/125	0/1/52	ND
				TREND	8/258	1/105	0.2363
				ALÉLICO	8/258	1/105	0.2422
				DOMINANTE	8/125	1/52	0.4496*
				RECESIVO	0/133	0/53	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	18/84/31	10/34/9	0.4898
				TREND	120/146	54/52	0.2324
				ALÉLICO	120/146	54/52	0.309
				DOMINANTE	102/31	44/9	0.3431
				RECESIVO	18/115	10/43	0.3585
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	16/51/66	4/21/28	0.6699
				TREND	83/183	29/77	0.4827
				ALÉLICO	83/183	29/77	0.4656
				DOMINANTE	67/66	25/28	0.693
				RECESIVO	16/117	4/49	0.373
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	20/55/58	9/26/18	0.4792
				TREND	95/171	44/62	0.3133
				ALÉLICO	95/171	44/62	0.297
				DOMINANTE	75/58	35/18	0.227
				RECESIVO	20/113	9/44	0.7415
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/14/119	166/19	ND
				TREND	14/252	9/97	0.2496
				ALÉLICO	14/252	9/97	0.2433
				DOMINANTE	14/119	8/45	0.3839
				RECESIVO	0/133	1/52	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	13/41/79	6/19/28	0.7156
				TREND	67/199	31/75	0.4582
				ALÉLICO	67/199	31/75	0.4226
				DOMINANTE	54/79	25/28	0.4133
				RECESIVO	13/120	6/47	0.7533
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	19/62/52	11/27/15	0.3076
				TREND	100/166	49/57	0.1258
				ALÉLICO	100/166	49/57	0.1251
				DOMINANTE	81/52	38/15	0.1662
				RECESIVO	19/114	11/42	0.2789

TOXICIDAD CUTÁNEA							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFECTADOS	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	11/33/34	18/38/52	0.6076
				TREND	55/101	74/142	0.853
				ALÉLICO	55/101	74/142	0.842
				DOMINANTE	44/34	56/52	0.5384
				RECESIVO	11/67	18/90	0.6343
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	13/44/21	13/55/40	0.3068
				TREND	70/86	81/135	0.1313
				ALÉLICO	70/86	81/135	0.1531
				DOMINANTE	57/21	68/40	0.1471
				RECESIVO	13/65	13/95	0.3689
1	DPYD rs67376798	T	A	GENOTÍPICO	0/2/76	0/0/108	ND
				TREND	2/154	0/216	0.0943
				ALÉLICO	2/154	0/216	0.0952
				DOMINANTE	2/76	0/108	ND
				RECESIVO	0/78	0/108	ND

1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/3/75	0/6/102	ND
				TREND	3/153	6/210	0.5919
				ALÉLICO	3/153	6/210	0.5965
				DOMINANTE	4/75	6/102	0.7364*
				RECESIVO	0/78	0/108	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	9/50/19	19/68/21	0.4447
				TREND	68/88	106/110	0.2195
				ALÉLICO	68/88	106/110	0.2955
				DOMINANTE	59/19	87/21	0.4208
				RECESIVO	9/69	19/89	0.2546
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	13/33/32	7/39/62	0.027
				TREND	59/97	53/163	0.008009
				ALÉLICO	59/97	53/163	0.005852
				DOMINANTE	46/32	46/62	0.02745
				RECESIVO	13/65	7/101	0.02692
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	15/31/32	14/50/44	0.4519
				TREND	61/95	78/138	0.5693
				ALÉLICO	61/95	78/138	0.5562
				DOMINANTE	46/32	64/44	0.9689
				RECESIVO	15/63	14/94	0.2449
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/5/73	1/16/91	ND
				TREND	5/151	18/198	0.04551
				ALÉLICO	5/151	18/198	0.04271
				DOMINANTE	5/73	17/91	0.0657*
				RECESIVO	0/78	1/107	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	9/32/37	10/28/70	0.05477
				TREND	50/106	48/168	0.04949
				ALÉLICO	50/106	48/168	0.0337
				DOMINANTE	41/37	38/70	0.01798
				RECESIVO	9/69	10/98	0.6125
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	12/41/25	18/48/42	0.5331
				TREND	65/91	84/132	0.5902
				ALÉLICO	65/91	84/132	0.5895
				DOMINANTE	53/25	66/42	0.3378
				RECESIVO	12/66	18/90	0.8145

REACCIÓN INFUSIONAL							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFECTADOS	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	5/11/20	24/60/66	0.4494
				TREND	21/51	108/192	0.3092
				ALÉLICO	21/51	108/192	0.2739
				DOMINANTE	16/20	84/66	0.2117
				RECESIVO	5/31	24/126	0.7539
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	5/18/13	21/81/48	0.8882
				TREND	28/44	123/177	0.7293
				ALÉLICO	28/44	123/177	0.7432
				DOMINANTE	23/13	102/48	0.637
				RECESIVO	5/31	21/129	0.9862
1	DPYD rs67376798	T	A	GENOTÍPICO	0/1/35	0/1/149	ND
				TREND	0/1/71	1/299	0.2701
				ALÉLICO	0/1/31	1/299	0.2714
				DOMINANTE	1/35	1/149	0.3505*
				RECESIVO	0/36	0/150	ND
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/3/33	0/6/144	ND
				TREND	3/69	6/294	0.2766
				ALÉLICO	3/69	6/294	0.2826
				DOMINANTE	3/33	6/144	0.3791*
				RECESIVO	0/36	0/150	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	6/25/5	22/93/35	0.4642
				TREND	37/35	137/163	0.305
				ALÉLICO	37/35	137/163	0.3822
				DOMINANTE	31/5	115/35	0.2155
				RECESIVO	6/30	22/128	0.7631

11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	5/16/15	15/56/79	0.4765
				TREND	26/46	86/214	0.2341
				ALÉLICO	26/46	86/214	0.2162
				DOMINANTE	21/15	71/79	0.2358
				RECESIVO	5/31	15/135	0.4988
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	5/16/15	24/65/61	0.952
				TREND	26/46	113/187	0.8127
				ALÉLICO	26/46	113/187	0.8064
				DOMINANTE	21/15	89/61	0.9127
				RECESIVO	5/31	24/126	0.7539
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/2/34	1/19/130	ND
				TREND	2/70	21/279	0.1874
				ALÉLICO	2/70	21/279	0.1816
				DOMINANTE	2/34	20/130	0.258*
				RECESIVO	0/36	1/149	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	4/12/20	15/48/87	0.9263*
				TREND	20/52	78/222	0.7761
				ALÉLICO	20/52	78/222	0.7584
				DOMINANTE	16/20	63/87	0.7899
				RECESIVO	4/32	15/135	0.7666*
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	5/18/13	25/71/54	0.913
				TREND	28/44	121/179	0.8226
				ALÉLICO	28/44	121/179	0.8223
				DOMINANTE	23/13	96/54	0.99
				RECESIVO	5/31	25/125	0.6841

ASTENIA							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFECTADOS	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	10/26/35	19/45/51	0.7897
				TREND	46/96	83/147	0.4992
				ALÉLICO	46/96	83/147	0.4672
				DOMINANTE	36/35	64/51	0.5108
				RECESIVO	10/61	19/96	0.6562
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	14/37/20	12/62/41	0.1753
				TREND	65/77	86/144	0.09112
				ALÉLICO	65/77	86/144	0.1097
				DOMINANTE	51/20	74/41	0.2909
				RECESIVO	14/57	12/103	0.0761
1	DPYD rs67376798	T	A	GENOTÍPICO	0/1/70	0/1/114	ND
				TREND	1/141	1/229	0.7292
				ALÉLICO	1/141	1/229	0.7299
				DOMINANTE	11/70	1/114	1*
				RECESIVO	0/71	0/115	ND
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/3/68	0/6/109	ND
				TREND	3/139	6/224	0.7594
				ALÉLICO	3/139	6/224	0.7623
				DOMINANTE	3/68	6/109	1*
				RECESIVO	0/71	0/115	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	8/47/16	20/71/24	0.5253
				TREND	63/79	111/119	0.3906
				ALÉLICO	63/79	111/119	0.4645
				DOMINANTE	55/16	91/24	0.7882
				RECESIVO	8/63	20/95	0.2565
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	6/29/36	14/43/58	0.704
				TREND	41/101	71/159	0.6948
				ALÉLICO	41/101	71/159	0.6834
				DOMINANTE	35/36	57/58	0.9715
				RECESIVO	6/65	14/101	0.4259
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	14/28/29	15/53/47	0.4274
				TREND	56/86	83/147	0.5305
				ALÉLICO	56/86	83/147	0.5165
				DOMINANTE	42/29	68/47	0.9974
				RECESIVO	14/57	15/100	0.2228



19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/6/65	1/15/99	0.6755*
				TREND	6/136	17/213	0.2242
				ALÉLICO	6/136	17/213	0.2181
				DOMINANTE	6/65	16/99	0.2624
				RECESIVO	0/71	1/114	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	11/19/41	8/41/66	0.1219
				TREND	41/101	57/173	0.4209
				ALÉLICO	41/101	57/173	0.3842
				DOMINANTE	30/41	49/66	0.962
				RECESIVO	11/60	8/107	0.06182
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	18/27/26	12/62/41	0.01513
				TREND	63/79	86/144	0.1831
				ALÉLICO	63/79	86/144	0.1823
				DOMINANTE	45/26	74/41	0.8938
				RECESIVO	18/53	12/103	0.007205

TOXICIDAD CARDIOVASCULAR							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFECTADOS	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	0/5/2	29/66/84	ND
				TREND	5/9	124/234	0.9384
				ALÉLICO	5/9	124/234	0.9338
				DOMINANTE	5/2	95/84	0.4537*
				RECESIVO	0/7	29/150	ND
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	0/5/2	26/94/59	ND
				TREND	5/9	146/212	0.6891
				ALÉLICO	5/9	146/212	0.7048
				DOMINANTE	5/2	120/59	1*
				RECESIVO	0/7	26/153	ND
1	DPYD rs67376798	T	A	GENOTÍPICO	0/0/7	0/2/177	ND
				TREND	0/14	2/356	0.7786
				ALÉLICO	0/14	2/356	0.7792
				DOMINANTE	0/7	2/177	ND
				RECESIVO	0/7	0/179	ND
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/1/6	0/8/171	ND
				TREND	1/13	8/350	0.2351
				ALÉLICO	1/13	8/350	0.241
				DOMINANTE	1/6	8/171	0.2975*
				RECESIVO	0/7	0/179	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	0/4/3	28/114/37	ND
				TREND	4/10	170/188	0.1024
				ALÉLICO	4/10	170/188	0.1641
				DOMINANTE	4/3	142/37	0.2975*
				RECESIVO	0/7	28/151	ND
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	3/3/1	17/69/93	0.01624*
				TREND	9/5	103/255	0.006253
				ALÉLICO	9/5	103/255	0.004486†
				DOMINANTE	6/1	86/93	0.06311*
				RECESIVO	3/4	17/162	0.02834*
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	3/3/1	26/78/75	0.09452*
				TREND	9/5	130/228	0.04015
				ALÉLICO	9/5	130/228	0.0338
				DOMINANTE	6/1	104/75	0.2433*
				RECESIVO	3/4	26/153	0.07744*
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/0/7	1/21/157	ND
				TREND	0/14	23/335	0.3339
				ALÉLICO	0/14	23/335	0.3275
				DOMINANTE	0/7	22/157	ND
				RECESIVO	0/7	1/178	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	0/4/3	19/56/104	ND
				TREND	4/10	94/264	0.8584
				ALÉLICO	4/10	94/264	0.8471
				DOMINANTE	4/3	75/104	0.4603*
				RECESIVO	0/7	19/160	ND

19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	1/3/3	29/86/64	1*
				TREND	5/9	144/214	0.736
				ALÉLICO	5/9	144/214	0.7355
				DOMINANTE	4/3	115/64	0.7038*
				RECESIVO	1/6	29/150	1*

TOXICIDAD RESPIRATORIA							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFECTADOS	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	2/5/9	27/66/77	0.7758*
				TREND	9/23	120/220	0.4489
				ALÉLICO	9/23	120/220	0.4153
				DOMINANTE	7/9	93/77	0.4007
				RECESIVO	2/14	27/143	1*
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	4/10/2	22/89/59	0.1351
				TREND	18/14	133/207	0.04628
				ALÉLICO	18/14	133/207	0.05919
				DOMINANTE	14/2	111/59	0.07048
				RECESIVO	4/12	22/148	0.2474
1	DPYD rs67376798	T	A	GENOTÍPICO	0/1/15	0/1/169	ND
				TREND	1/31	1/339	0.03579
				ALÉLICO	1/31	1/339	0.0363
				DOMINANTE	1/15	1/169	0.1651*
				RECESIVO	0/16	0/170	ND
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/0/16	0/9/161	ND
				TREND	0/32	9/331	0.3454
				ALÉLICO	0/32	9/331	0.3515
				DOMINANTE	0/16	9/161	ND
				RECESIVO	0/16	0/170	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	2/11/3	26/107/37	1*
				TREND	15/17	159/181	0.9888
				ALÉLICO	15/17	159/181	0.9905
				DOMINANTE	13/3	133/37	1*
				RECESIVO	2/14	26/144	1*
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	5/7/4	15/65/90	0.01382*
				TREND	17/15	95/245	0.004281†
				ALÉLICO	17/15	95/245	0.002988†
				DOMINANTE	12/4	80/90	0.03259
				RECESIVO	5/11	15/155	0.01737*
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	2/09/5	27/72/71	0.6434*
				TREND	13/19	126/214	0.6999
				ALÉLICO	13/19	126/214	0.6901
				DOMINANTE	11/5	99/71	0.4134
				RECESIVO	2/14	27/143	1*
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/1/15	1/20/149	ND
				TREND	1/31	22/318	0.4585
				ALÉLICO	1/31	22/318	0.4525
				DOMINANTE	1/15	21/149	0.6981*
				RECESIVO	0/16	1/169	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	4/2/10	15/58/97	0.05089*
				TREND	10/22	88/252	0.5422
				ALÉLICO	10/22	88/252	0.5099
				DOMINANTE	6/10	73/97	0.6738
				RECESIVO	4/12	15/155	0.06406
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	4/7/5	26/82/62	0.5707*
				TREND	15/17	134/206	0.4109
				ALÉLICO	15/17	134/206	0.4101
				DOMINANTE	11/5	108/62	0.6775
				RECESIVO	4/12	26/144	0.297*

CR: cromosoma; SNP: Single nucleotide polymorphism; A1: alelo menor; A2: alelo mayor; p: p-value; ND: dato no disponible\* Test exacto de Fisher; †p<0.005

Tabla 10-3. Asociación entre variables clínico-patológicas y reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes durante la segunda línea de tratamiento.

TOXICIDAD GRADO 3-4								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
Sexo	Mujer	7 (20.6)	27 (79.4)	0.64	0.19 - 1.96	0.3908	0.71	0.33-1.57
	Hombre	15 (28.8)	37 (71.2)					
Histopatología	ADC	20 (26.0)	57 (74.0)	1.22	0.21 - 13.04	1*	1.17	0.33-4.20
	ADCmuc	2 (22.2)	7 (77.8)					
Estadio	I-II	2 (12.5)	14 (87.5)	0.36	0.04 - 1.80	0.2227*	0.44	0.11-1.68
	III-IV	20 (28.6)	50 (71.4)					
ECOG	0	16 (24.6)	49 (75.4)	1.06	0.27 - 5.10	1*	1.05	0.40-2.72
	1-2	4 (23.5)	13 (76.5)					
Diagnóstico	CC	14 (23.7)	45 (76.3)	1.34	0.41 - 4.15	0.5605	0.80	0.38-1.68
	CR	8 (29.6)	19 (70.4)					
		SÍ [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	NO [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]					
Edad (años)		64.79(60.40-67.50)	59.61(51.64-72.93)	--	--	0.3811	--	--
Tamaño tumor (cm)		4.50(3.00-5.50)	5.50(3.63-7.13)	--	--	0.05864	--	--

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
Sexo	Mujer	7 (22.6)	24 (77.4)	0.62	0.19 - 1.91	0.3608	0.71	0.33-1.52
	Hombre	16 (32.0)	34 (68.0)					
Histopatología	ADC	23 (31.9)	49 (68.1)	--	--	0.05442*	--	--
	ADCmuc	0 (0)	9 (100)					
Estadio	I-II	2 (14.3)	12 (85.7)	0.37	0.04 - 1.89	0.3289*	0.46	0.12-1.73
	III-IV	21 (31.3)	46 (68.7)					
ECOG	0	16 (25.8)	46 (74.2)	1.04	0.26 - 5.07	1*	1.03	0.40-2.66
	1-2	4 (25.0)	12 (75.0)					
Diagnóstico	CC	14 (24.6)	43 (75.4)	0.55	0.17 - 1.74	0.2846*	0.65	0.33-1.30
	CR	9 (37.5)	15 (62.5)					
		SÍ [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	NO [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]					
Edad (años)		63.27(57.41-66.02)	60.40(53.04-71.74)	--	--	0.7336	--	--
Tamaño tumor (cm)		5.00(3.50-6.0)	4.50(3.20-5.50)	--	--	0.3945	--	--

TOXICIDAD NEUROLÓGICA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	OR	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
Sexo	Mujer	5 (16.1)	26 (83.9)	0.30	0.08 - 0.93	0.045 <sup>†</sup>	0.42	0.17-1.00
	Hombre	19 (38.8)	30 (61.2)					
Histopatología	ADC	23 (32.4)	48 (67.6)	3.78	0.46 - 177.23	0.2656	2.92	0.45-19.07
	ADCmuc	1 (11.1)	8 (88.9)					
Estadio	I-II	4 (28.6)	10 (71.4)	0.92	0.18 - 3.69	1*	0.94	0.38-2.33
	III-IV	20 (30.3)	46 (69.7)					
ECOG	0	20 (32.3)	42 (67.7)	3.29	0.65 - 32.60	0.1174	2.58	0.67-9.91
	1-2	2 (12.5)	14 (87.5)					
Diagnóstico	CC	15 (26.8)	41 (73.2)	0.61	0.20 - 1.94	0.3379	0.71	0.36-1.40
	CR	9 (37.5)	15 (62.5)					
		SÍ [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	NO [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]					
Edad (años)		63.13(56.70-70.28)	60.09(53.25-70.95)	--	--	0.5253	--	--
Tamaño tumor (cm)		5.50(3.87-7.17)	4.15(3.05-5.00)	--	--	0.02061 <sup>†</sup>	--	--

TOXICIDAD CUTÁNEA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
Sexo	Mujer	16 (51.6)	15 (48.4)	1.59	0.58 - 4.35	0.3066	1.29	0.80-2.09
	Hombre	20 (40.0)	30 (60.0)					
Histopatología	ADC	32 (44.4)	40 (55.6)	1	0.19 - 5.47	1*	1.00	0.46-2.17
	ADCmuc	4 (44.4)	5 (55.6)					
Estadío	I-II	7 (46.7)	8 (53.3)	1.11	0.30 - 3.99	0.8478	1.06	0.58-1.95
	III-IV	29 (43.9)	37 (56.1)					
ECOG	0	29 (46.8)	33 (53.2)	1.92	0.53 - 7.90	0.2642	1.50	0.69-3.24
	1-2	5 (31.2)	11 (68.8)					
Diagnóstico	CC	26 (45.6)	31 (54.4)	1.17	0.40 - 3.49	0.7441	1.09	0.63-1.90
	CR	10 (41.7)	14 (58.3)					
		SÍ [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	NO [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]					
Edad (años)		62.68(54.45-72.21)	60.25(55.12-68.57)	--	--	0.4929	--	--
Tamaño tumor (cm)		4.30(3.20-5.00)	5.00(3.50-6.37)	--	--	0.2308	--	--

REACCIÓN INFUSIONAL								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
Sexo	Mujer	2 (6.5)	29 (93.5)	0.61	0.05 - 4.04	0.7002	0.63	0.13-3.06
	Hombre	5 (10.2)	44 (89.8)					
Histopatología	ADC	7 (9.9)	64 (90.1)	--	--	1*	--	--
	ADCmuc	0 (0)	9 (100)					
Estadío	I-II	0 (0)	14 (100)	--	--	0.3436*	--	--
	III-IV	7 (10.6)	59 (89.4)					
ECOG	0	6 (9.7)	56 (90.3)	--	--	0.3363*	--	--
	1-2	0 (0)	16 (100)					
Diagnóstico	CC	5 (8.9)	51 (91.1)	1.07	0.16 - 12.13	1*	1.07	0.22-5.14
	CR	2 (8.3)	22 (91.7)					
		SÍ [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	NO [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]					
Edad (años)		56.42(49.67-64.37)	61.22(55.12-70.36)	--	--	0.2333	--	--
Tamaño tumor (cm)		5.75(4.60-6.75)	4.50(3.00-5.50)	--	--	0.1616	--	--

ASTENIA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
Sexo	Mujer	8 (25.8)	23 (74.2)	0.47	0.15 - 1.36	0.1222	0.60	0.31-1.19
	Hombre	21 (42.9)	28 (57.1)					
Histopatología	ADC	27 (38.0)	44 (62.0)	2.13	0.37 - 22.47	0.4756*	1.71	0.49-6.02
	ADCmuc	2 (22.2)	7 (77.8)					
Estadío	I-II	1 (7.1)	13 (92.9)	0.10	0.00 - 0.85	0.014†	0.17	0.03-0.83
	III-IV	28 (42.4)	38 (57.6)					
ECOG	0	24 (38.7)	38 (61.3)	1.88	0.49 - 8.93	0.3081	1.55	0.63-3.83
	1-2	4 (25.0)	12 (75.0)					
Diagnóstico	CC	20 (35.7)	36 (64.3)	0.92	0.31 - 2.86	0.879	0.95	0.51-1.78
	CR	9 (37.5)	15 (62.5)					
		SÍ [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	NO [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]					
Edad (años)		58.30(55.12-68.81)	63.27(54.16-72.36)	--	--	0.2933	--	--
Tamaño tumor (cm)		4.9(3.30-5.50)	4.50(3.27-6.37)	--	--	0.4955	--	--

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		S (%)	N (%)					
Sexo	Mujer	20 (64.5)	11 (35.5)	0.78	0.27 - 2.27	0.6074	0.92	0.67-1.27
	Hombre	35 (70.0)	15 (30.0)					
Histopatología	ADC	42 (68.1)	23 (31.9)	1.06	0.15 - 5.53	1*	0.74	0.45-1.23
	ADCmuc	6 (66.7)	3 (33.3)					
Estadío	I-II	9 (60.0)	6 (40.0)	0.65	0.17 - 2.56	0.5441*	0.86	0.55-1.34
	III-IV	46 (69.7)	20 (30.3)					
ECOG	0	44 (71.0)	18 (29.0)	2.41	0.67 - 8.70	0.1127	1.42	0.85-2.38
	1-2	8 (50.0)	8 (50.0)					
Diagnóstico	CC	41 (71.9)	16 (28.1)	1.82	0.59 - 5.51	0.2314	1.23	0.85-1.79
	CR	14 (58.3)	10 (41.7)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
Edad (años)		60.87(54.95-69.53)	62.43(54.17-72.63)	--	--	0.4633	--	--
Tamaño tumor (cm)		4.80(3.00-5.50)	4.50(4.00-6.12)	--	--	0.3624	--	--

TOXICIDAD CARDIOVASCULAR								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
Sexo	Mujer	1 (3.2)	30 (96.8)	0.29	0.01 - 2.85	0.2483	0.32	0.04-2.58
	Hombre	5 (10.2)	44 (89.8)					
Histopatología	ADC	5 (7.0)	66 (93.0)	0.61	0.06 - 32.20	0.5234*	0.63	0.08-4.84
	ADCmuc	1 (11.19)	8 (88.9)					
Estadío	I-II	1 (7.1)	13 (92.9)	0.94	0.02 - 9.48	1*	0.94	0.12-7.46
	III-IV	5 (7.6)	61 (92.4)					
ECOG	0	4 (6.5)	58 (93.5)	0.49	0.06 - 5.90	0.5969*	0.52	0.10-2.57
	1-2	2 (12.5)	14 (87.5)					
Diagnóstico	CC	4 (7.1)	58 (92.9)	0.85	0.11 - 10.02	1*	0.52	0.10-2.57
	CR	2 (8.3)	14 (91.3)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
Edad (años)		57.51(52.94-60.29)	61.27(54.86-71.35)	--	--	0.2461	--	--
Tamaño tumor (cm)		5.00(4.25-6.87)	4.50(3.15-5.62)	--	--	0.5253	--	--

TOXICIDAD RESPIRATORIA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
Sexo	Mujer	2 (6.7)	28 (93.3)	3.37	0.17 - 206.12	0.5539*	3.57	0.31-34.50
	Hombre	1 (2.0)	48 (98.0)					
Histopatología	ADC	3 (4.3)	67 (95.7)	--	--	1*	--	--
	ADCmuc	0 (0)	9 (100)					
Estadío	I-II	0 (0)	14 (100)	--	--	1*	--	--
	III-IV	3 (4.6)	62 (95.4)					
ECOG	0	3 (4.9)	58 (95.1)	--	--	1*	--	--
	1-2	0 (0)	16 (100)					
Diagnóstico	CC	3 (5.5)	52 (94.5)	--	--	0.5493*	--	--
	CR	0 (0)	24 (100)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
Edad (años)		48.98(42.61-61.19)	60.98(55.03-70.46)	--	--	0.2871	--	--
Tamaño tumor (cm)		4.00(3.50-4.50)	4.50(3.30-6.00)	--	--	0.5995	--	--

P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-value; ADC: adenocarcinoma; CC: cáncer de colon; CR: cáncer de recto \*Test exacto de Fisher; †p<0.05

Tabla 10-4. Relación entre toxicidad y SNP en pacientes en segunda línea de tratamiento para cáncer colorrectal.

TOXICIDAD GRADO 3-4							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFFECTED	NO AFECTADOS	p
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	2/10/10	11/23/30	0.5759
				TREND	14/30	45/83	0.7073
				ALÉLICO	14/30	45/83	0.6874
				DOMINANTE	12/10	34/30	0.9083
				RECESIVO	2/20	11/53	0.3604
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	3/9/10	9/33/22	0.6611*
				TREND	15/29	51/77	0.4913
				ALÉLICO	15/29	51/77	0.4984
				DOMINANTE	12/10	42/22	0.3537
				RECESIVO	3/19	9/55	1*
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/2/20	0/2/62	ND
				TREND	2/42	2/126	0.4913
				ALÉLICO	2/42	2/126	0.4984
				DOMINANTE	2/20	2/62	0.2692*
				RECESIVO	0/22	0/64	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	5/14/3	10/35/19	0.3037*
				TREND	24/20	55/73	0.15
				ALÉLICO	24/20	55/73	0.1837
				DOMINANTE	19/3	45/19	0.1366
				RECESIVO	5/17	10/54	0.5181*
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	0/12/10	7/27/30	ND
				TREND	12/32	41/87	0.5422
				ALÉLICO	12/32	41/87	0.5554
				DOMINANTE	12/10	34/30	0.9083*
				RECESIVO	0/22	7/57	ND
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	5/9/8	9/29/26	0.637
				TREND	19/25	47/81	0.4613
				ALÉLICO	19/25	47/81	0.4469
				DOMINANTE	14/8	38/26	0.7243
				RECESIVO	5/17	9/55	0.3423
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/3/19	1/10/53	ND
				TREND	3/41	12/116	0.6129
				ALÉLICO	3/41	12/116	0.6041
				DOMINANTE	3/19	11/53	1*
				RECESIVO	0/22	1/63	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	2/9/11	3/22/39	0.5641*
				TREND	13/31	28/100	0.3047
				ALÉLICO	13/31	28/100	0.303
				DOMINANTE	11/11	25/39	0.3697
				RECESIVO	2/20	3/61	0.5986*
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	1/10//11	8/32/24	0.4863*
				TREND	12/32	48/80	0.2017
				ALÉLICO	12/32	48/80	0.2195
				DOMINANTE	11/11	40/24	0.3032
				RECESIVO	1/21	8/56	0.4369*

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFFECTED	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	0/12/11	10/21/27	ND
				TREND	12/34	41/75	0.2746
				ALÉLICO	12/34	41/75	0.2574
				DOMINANTE	12/11	31/27	0.1554
				RECESIVO	0/23	10/48	ND
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	2/15/6	9/24/25	0.1815
				TREND	19/27	42/74	0.5408
				ALÉLICO	19/27	42/74	0.546
				DOMINANTE	17/6	33/25	0.1554
				RECESIVO	2/21	9/49	0.72*
1	DPYD	G	A	GENOTÍPICO	0/2/21	0/2/56	ND

	rs17376848			TREND	2/44	2/114	0.3257
				ALÉLICO	2/44	2/114	0.3319
				DOMINANTE	2/21	2/56	0.3184*
				RECESIVO	0/23	0/58	ND
7	ABC1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	3/13/7	12/33/13	0.6679
				TREND	19/27	57/59	0.3313
				ALÉLICO	19/27	57/59	0.3676
				DOMINANTE	16/7	45/13	0.4503
				RECESIVO	3/20	12/46	0.5368
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	1/9/13	5/29/24	0.5486*
				TREND	11/35	39/77	0.2038
				ALÉLICO	11/35	39/77	0.2278
				DOMINANTE	10/13	34/24	0.2173
				RECESIVO	1/22	5/53	0.6693*
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	4/14/5	10/20/28	0.05903*
				TREND	22/24	40/76	0.1351
				ALÉLICO	22/24	40/76	0.1151
				DOMINANTE	18/5	30/28	0.0284
				RECESIVO	4/19	10/48	0.6693
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/7/16	1/6/51	ND
				TREND	7/39	8/108	0.107
				ALÉLICO	7/39	8/108	0.09945
				DOMINANTE	7/16	7/51	0.09903
				RECESIVO	0/23	1/57	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	1/8/14	4/20/34	1*
				TREND	10/36	28/88	0.7497
				ALÉLICO	10/36	28/88	0.7453
				DOMINANTE	9/14	24/34	0.8526
				RECESIVO	1/22	4/54	1*
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	1/11/11	8/27/23	0.5043
				TREND	13/33	43/73	0.2787
				ALÉLICO	13/33	43/73	0.2878
				DOMINANTE	12/11	35/23	0.5016
				RECESIVO	1/22	8/50	0.4337

TOXICIDAD NEUROLÓGICA							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFFECTED	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	2/8/14	8/24/24	0.5159*
				TREND	12/36	40/72	0.2037
				ALÉLICO	12/36	40/72	0.1848
				DOMINANTE	10/14	32/24	0.204
				RECESIVO	2/22	8/48	0.7149*
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	3/15/6	8/24/24	0.2614*
				TREND	21/27	40/72	0.3294
				ALÉLICO	21/27	40/72	0.3375
				DOMINANTE	18/6	32/24	0.1306
				RECESIVO	3/21	8/48	1*
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/2/22	0/2/54	ND
				TREND	2/46	2/110	0.3705
				ALÉLICO	2/46	2/110	0.3767
				DOMINANTE	2/22	2/54	0.5794*
				RECESIVO	0/24	0/56	ND
7	ABC1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	4/15/5	10/31/15	0.9426*
				TREND	23/25	51/61	0.7631
				ALÉLICO	23/25	51/61	0.7819
				DOMINANTE	19/5	41/15	0.5731
				RECESIVO	4/20	10/46	1*
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	1/12/11	5/25/26	0.8131*
				TREND	14/34	35/77	0.7838
				ALÉLICO	14/34	35/77	0.7933
				DOMINANTE	13/11	30/26	0.961
				RECESIVO	1/23	5/51	0.6627*
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	2/10/12	12/23/21	0.3645*

				TREND	14/34	47/65	0.15
				ALÉLICO	14/34	47/65	0.1267
				DOMINANTE	12/12	35/21	0.298
				RECESIVO	2/22	12/44	0.209
19	<i>XRCC1</i> rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	1/3/20	0/10/46	ND
				TREND	5/43	10/102	0.7721
				ALÉLICO	5/43	10/102	0.7673
				DOMINANTE	4/20	10/46	0.3*
				RECESIVO	1/23	0/56	ND
19	<i>ERCC1</i> rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	2/9/13	3/19/34	0.7898*
				TREND	13/35	25/87	0.5235
				ALÉLICO	13/35	25/87	0.5166
				DOMINANTE	11/13	22/34	0.5856
				RECESIVO	2/22	3/53	0.6333
19	<i>ERCC1</i> rs11615	G	A	GENOTÍPICO	3/9/12	6/29/21	0.5411*
				TREND	15/33	41/71	0.5055
				ALÉLICO	15/33	41/71	0.515
				DOMINANTE	3/53	35/21	0.298
				RECESIVO	3/21	6/50	1*

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFFECTED	NO AFECTADOS	P
1	<i>MHTFR</i> rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	5/25/25	6/7/13	0.1252
				TREND	35/75	19/33	0.5724
				ALÉLICO	35/75	19/33	0.5518
				DOMINANTE	30/25	13/13	0.7019
				RECESIVO	5/50	6/20	0.08628
1	<i>MHTFR</i> rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	6/27/22	5/13/8	0.5196
				TREND	39/71	23/29	0.2722
				ALÉLICO	39/71	23/29	0.2833
				DOMINANTE	33/22	18/8	0.4219
				RECESIVO	6/49	5/21	0.3074
1	<i>DPYD</i> rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/3/52	0/1/25	ND
				TREND	3/107	1/51	0.7551
				ALÉLICO	3/107	1/51	0.7581
				DOMINANTE	3/52	1/25	1*
				RECESIVO	0/55	0/26	ND
7	<i>ABCB1</i> rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	9/34/12	5/13/8	0.5822
				TREND	52/58	23/29	0.6912
				ALÉLICO	52/58	23/29	0.717
				DOMINANTE	43/12	18/8	0.3831
				RECESIVO	9/46	5/21	0.75
11	<i>GSTP1</i> rs1695	G	A	GENOTÍPICO	3/22/30	3/15/8	0.09378*
				TREND	28/82	21/31	0.04375
				ALÉLICO	28/82	21/31	0.05343
				DOMINANTE	25/30	18/8	0.0453
				RECESIVO	3/52	3/23	0.3798*
19	<i>XRCC1</i> rs25487	T	C	GENOTÍPICO	13/25/17	1/9/16	0.01306*
				TREND	51/59	11/41	0.003465†
				ALÉLICO	51/59	11/41	0.002056†
				DOMINANTE	38/17	10/16	0.008813
				RECESIVO	13/42	1/25	0.02787*
19	<i>XRCC1</i> rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/8/47	1/5/20	0.2418*
				TREND	8/102	7/45	0.2146
				ALÉLICO	8/102	7/45	0.2045
				DOMINANTE	8/47	6/20	0.3602
				RECESIVO	0/55	1/25	ND
19	<i>ERCC1</i> rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	4/21/30	1/8/17	0.6309*
				TREND	29/81	10/42	0.3264
				ALÉLICO	29/81	10/42	0.3215
				DOMINANTE	25/30	9/17	0.3561
				RECESIVO	4/51	1/25	1*
19	<i>ERCC1</i> rs11615	G	A	GENOTÍPICO	5/29/21	4/10/12	0.4367*



			TREND	39/71	18/34	0.9144
			ALÉLICO	39/71	18/34	0.9168
			DOMINANTE	34/21	14/12	0.4954
			RECESIVO	5/50	4/22	0.4583*

TOXICIDAD CUTÁNEA							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFFECTED	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	7/14/15	4/18/23	0.1305
				TREND	28/44	26/64	0.2031
				ALÉLICO	28/44	26/64	0.1797
				DOMINANTE	21/15	22/23	0.7019
				RECESIVO	7/29	4/41	0.1609*
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	5/13/18	6/27/12	0.07223
				TREND	23/49	39/51	0.1294
				ALÉLICO	23/49	39/51	0.1384
				DOMINANTE	18/18	33/12	0.0307
				RECESIVO	5/31	6/39	0.9422
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/2/34	0/2/43	ND
				TREND	2/70	2/88	0.8186
				ALÉLICO	2/70	2/88	0.8209
				DOMINANTE	2/34	2/43	1*
				RECESIVO	0/36	0/45	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	6/24/6	8/23/14	0.2811
				TREND	36/36	39/51	0.3542
				ALÉLICO	36/36	39/51	0.3978
				DOMINANTE	30/6	31/14	0.1341
				RECESIVO	6/30	8/37	0.8954
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	3/18/15	3/19/23	0.6928*
				TREND	24/48	25/65	0.4245
				ALÉLICO	24/48	25/65	0.4443
				DOMINANTE	21/15	22/23	0.3974
				RECESIVO	3/33	3/42	1*
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	5/17/14	9/17/19	0.6339
				TREND	27/45	35/55	0.8639
				ALÉLICO	27/45	35/55	0.8566
				DOMINANTE	22/14	26/19	0.7616
				RECESIVO	5/31	9/36	0.4698
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	1/6/29	0/7/38	ND
				TREND	8/64	7/83	0.4768
				ALÉLICO	8/64	7/83	0.467
				DOMINANTE	7/29	7/38	0.6455
				RECESIVO	1/35	0/45	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	2/15/19	3/14/28	0.6737*
				TREND	19/53	20/70	0.5418
				ALÉLICO	19/53	20/70	0.5376
				DOMINANTE	17/19	17/28	0.3921
				RECESIVO	2/34	3/42	1*
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	4/21/11	5/18/22	0.2136
				TREND	29/43	28/62	0.2116
				ALÉLICO	29/43	28/62	0.2247
				DOMINANTE	25/11	23/22	0.09519
				RECESIVO	4/32	5/40	1*

REACCIÓN INFUSIONAL							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFFECTED	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	0/2/5	10/30/33	ND
				TREND	2/12	50/96	0.1443
				ALÉLICO	2/12	50/96	0.1277
				DOMINANTE	2/5	40/33	0.5873*
				RECESIVO	0/7	10/63	ND
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	2/4/1	9/35/29	0.2338*
				TREND	8/6	53/93	0.1188
				ALÉLICO	8/6	53/93	0.1251

				DOMINANTE	6/1	44/29	0.2464*
				RECESIVO	2/5	9/64	0.2453*
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/1/6	0/3/70	ND
				TREND	1/13	3/143	0.238
				ALÉLICO	1/13	3/143	0.2441
				DOMINANTE	1/6	3/70	0.3118*
				RECESIVO	0/7	0/73	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	0/6/1	14/40/19	ND
				TREND	6/8	68/78	0.7716
				ALÉLICO	6/8	68/78	0.7898
				DOMINANTE	6/1	54/19	0.4931
				RECESIVO	0/7	14/59	ND
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	0/5/2	6/32/35	ND
				TREND	5/9	44/102	0.6506
				ALÉLICO	5/9	44/102	0.6654
				DOMINANTE	5/2	38/35	0.4416*
				RECESIVO	0/7	6/67	ND
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	1/3/3	13/30/30	1*
				TREND	5/9	56/90	0.8546
				ALÉLICO	5/9	56/90	0.8459
				DOMINANTE	4/3	43/30	1*
				RECESIVO	1/6	13/60	1*
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	1/2/4	0/11/62	ND
				TREND	4/10	11/135	0.01157
				ALÉLICO	4/10	11/135	0.00989
				DOMINANTE	3/4	11/62	0.09842*
				RECESIVO	1/6	0/73	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	0/4/3	5/24/44	ND
				TREND	4/10	34/112	0.6625
				ALÉLICO	4/10	34/112	0.6572
				DOMINANTE	4/3	29/44	0.4387*
				RECESIVO	0/7	29/44	ND
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	2/2/3	7/36/30	0.2089*
				TREND	6/8	50/96	0.5093
				ALÉLICO	6/8	50/96	0.5188
				DOMINANTE	4/3	43/30	1*
				RECESIVO	2/5	7/66	0.1756*

ASTENIA							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFFECTED	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	3/15/11	7/17/27	0.298*
				TREND	21/37	31/71	0.4693
				ALÉLICO	21/37	31/71	0.4503
				DOMINANTE	18/11	24/27	0.2468*
				RECESIVO	3/26	7/44	0.7402*
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	3/12/14	8/27/16	0.3147*
				TREND	18/40	43/59	0.1567
				ALÉLICO	18/40	43/59	0.1638
				DOMINANTE	15/14	35/16	0.3554*
				RECESIVO	3/26	8/43	0.7376*
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/2/27	0/2/49	ND
				TREND	2/56	2/100	0.5573
				ALÉLICO	2/56	2/100	0.5624
				DOMINANTE	2/27	2/49	0.6182*
				RECESIVO	0/29	0/51	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	5/18/6	9/28/14	0.7769
				TREND	28/30	46/56	0.673
				ALÉLICO	28/30	46/56	0.6983
				DOMINANTE	23/6	37/14	0.502
				RECESIVO	5/24	9/42	0.9634
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	5/18/6	3/27/21	0.3028*
				TREND	16/42	33/69	0.5101
				ALÉLICO	16/42	33/69	0.5295

				DOMINANTE	13/16	30/21	0.2518*
				RECESIVO	3/26	3/48	0.6624*
19	<i>XRCC1</i> rs25487	T	C	GENOTÍPICO	6/11/12	8/22/21	0.8244
				TREND	23/35	38/64	0.777
				ALÉLICO	23/35	38/64	0.7638
				DOMINANTE	17/12	30/21	0.9859
				RECESIVO	6/23	8/43	0.5713
19	<i>XRCC1</i> rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/2/27	1/11/39	ND
				TREND	2/56	13/89	0.05764
				ALÉLICO	2/56	13/89	0.05245
				DOMINANTE	0/29	12/39	ND
				RECESIVO	0/29	1/50	ND
19	<i>ERCC1</i> rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	1/8/20	4/20/27	0.4146*
				TREND	10/48	28/74	0.1513
				ALÉLICO	10/48	28/74	0.1446
				DOMINANTE	9/20	24/27	0.1616*
				RECESIVO	1/28	4/47	0.6483*
19	<i>ERCC1</i> rs11615	G	A	GENOTÍPICO	2/13/14	7/25/19	0.5381*
				TREND	17/41	39/63	0.2446
				ALÉLICO	17/41	39/63	0.2552
				DOMINANTE	15/14	32/19	0.3358
				RECESIVO	2/27	7/44	0.4756

TOXICIDAD CARDIOVASCULAR							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFFECTED	NO AFFECTADOS	P
1	<i>MHTFR</i> rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	0/3/3	10/29/35	ND
				TREND	3/9	49/99	0.5804
				ALÉLICO	3/9	49/99	0.5641
				DOMINANTE	3/3	39/35	1*
				RECESIVO	0/6	10/64	ND
1	<i>MHTFR</i> rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	2/1/3	9/38/27	0.1381*
				TREND	5/7	56/92	0.7894
				ALÉLICO	5/7	56/92	0.7928
				DOMINANTE	3/3	47/27	0.6666*
				RECESIVO	2/4	9/65	0.1897*
1	<i>DPYD</i> rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/0/6	0/4/70	ND
				TREND	0/12	4/144	0.559
				ALÉLICO	0/12	4/144	0.5641
				DOMINANTE	0/6	4/70	ND
				RECESIVO	0/6	0/74	ND
7	<i>ABCB1</i> rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	1/3/2	13/43/18	0.8479*
				TREND	5/7	69/79	0.7185
				ALÉLICO	5/7	69/79	0.7406
				DOMINANTE	4/2	56/18	0.6365*
				RECESIVO	1/5	13/61	1*
11	<i>GSTP1</i> rs1695	G	A	GENOTÍPICO	1/2/3	5/35/34	0.5063
				TREND	4/8	45/103	0.8246
				ALÉLICO	4/8	45/103	0.8324
				DOMINANTE	3/3	40/34	1*
				RECESIVO	1/5	5/69	0.3835*
19	<i>XRCC1</i> rs25487	T	C	GENOTÍPICO	2/1/3	12/32/30	0.2785*
				TREND	5/7	56/92	0.8045
				ALÉLICO	5/7	56/92	0.7928
				DOMINANTE	3/3	44/30	0.5836*
				RECESIVO	2/4	12/62	0.2813*
19	<i>XRCC1</i> rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/0/6	1/13/60	0.6134*
				TREND	0/12	15/133	0.2568
				ALÉLICO	0/12	15/133	0.2467
				DOMINANTE	0/6	14/60	ND
				RECESIVO	0/6	1/73	ND
19	<i>ERCC1</i> rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	1/0/5	4/28/42	ND
				TREND	2/10	36/112	0.5554
				ALÉLICO	2/10	36/112	0.5488

				DOMINANTE	1/5	32/42	0.3922*
				RECESIVO	1/5	4/70	0.3299*
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	1/0/5	8/38/28	ND
				TREND	2/10	54/94	0.1568
				ALÉLICO	2/10	54/94	0.1662
				DOMINANTE	1/5	46/28	0.07654*
				RECESIVO	1/5	8/66	0.5234*

TOXICIDAD RESPIRATORIA							
CR	SNP	A1	A2	TEST	AFFECTED	NO AFECTADOS	P
1	MHTFR rs1801131	C	A	GENOTÍPICO	0/1/2	9/31/36	ND
				TREND	1/5	49/103	0.4355
				ALÉLICO	1/5	49/103	0.4212
				DOMINANTE	1/2	40/36	0.606*
				RECESIVO	0/3	9/67	ND
1	MHTFR rs1801133	T	C	GENOTÍPICO	0/0/3	11/38/27	ND
				TREND	0/6	60/92	0.04826*
				ALÉLICO	0/6	60/92	0.05069
				DOMINANTE	0/3	49/27	ND
				RECESIVO	0/3	11/65	ND
1	DPYD rs17376848	G	A	GENOTÍPICO	0/0/3	0/4/72	ND
				TREND	0/6	4/148	0.6834
				ALÉLICO	0/6	4/148	0.6873
				DOMINANTE	0/3	4/72	ND
				RECESIVO	0/3	0/76	ND
7	ABCB1 rs1045642	T	C	GENOTÍPICO	0/3/0	14/42/20	ND
				TREND	3/3	70/82	0.8369
				ALÉLICO	3/3	70/82	0.8491
				DOMINANTE	3/0	56/20	ND
				RECESIVO	0/3	14/62	ND
11	GSTP1 rs1695	G	A	GENOTÍPICO	1/1/1	5/35/36	0.402*
				TREND	3/3	45/107	0.2674
				ALÉLICO	3/3	45/107	0.2867
				DOMINANTE	2/1	40/36	1*
				RECESIVO	1/2	5/71	0.2135*
19	XRCC1 rs25487	T	C	GENOTÍPICO	1/0/2	13/33/30	ND
				TREND	2/4	59/93	0.7981
				ALÉLICO	2/4	59/93	0.7867
				DOMINANTE	1/2	46/30	0.5626*
				RECESIVO	1/2	13/63	0.4476*
19	XRCC1 rs1799782	T	C	GENOTÍPICO	0/0/3	1/13/62	ND
				TREND	0/6	15/137	0.4282
				ALÉLICO	0/6	15/137	0.4186
				DOMINANTE	0/3	14/62	ND
				RECESIVO	0/3	1/75	ND
19	ERCC1 rs3212986	T	G	GENOTÍPICO	0/2/1	5/26/45	ND
				TREND	2/4	36/116	0.593
				ALÉLICO	2/4	36/116	0.5875
				DOMINANTE	2/1	31/45	0.5681*
				RECESIVO	0/3	5/71	ND
19	ERCC1 rs11615	G	A	GENOTÍPICO	0/2/1	9/36/31	ND
				TREND	2/4	54/98	0.91
				ALÉLICO	2/4	54/98	0.9123
				DOMINANTE	2/1	45/31	1*
				RECESIVO	0/3	9/67	ND

CR: cromosoma; SNP: Single nucleotide polymorphism; A1: alelo menor; A2: alelo mayor; p: p-value; ND: dato no disponible\* Test exacto de Fisher; †p<0.005

Tabla 10-5.. Asociación entre reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes que incluían 5FU en la primera línea de tratamiento y las variables genéticas y clínico-patológicas estudiadas.

TOXICIDAD GRADO 3-4								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		S (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	14 (10.8)	26 (29.2)	1.93	0.72-5.24	0.1412	1.62	0.85 – 3.06
	HOMBRES	13 (16.2)	47 (43.8)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	25 (24.5)	66 (66.5)	1.32	0.23 – 13.89	1*	1.24	0.35 – 4.39
	OTROS	2 (2.5)	7 (6.5)					
ESTADÍO	I-II	7 (7.0)	19 (19.0)	0.99	0.30 – 2.96	0.9918	1.00	0.48- 2.08
	III-IV	20 (20.0)	54 (54.0)					
ECOG	0	22 (24.2)	64 (61.8)	0.35	0.07 – 1.67	0.1379*	0.51	0.25 – 1.05
	1-2	5 (2.8)	5 (7.2)					
DIAGNÓSTICO	CC	24 (20.6)	51 (54.3)	3.10	0.80 – 17.89	0.07505	2.45	0.81 – 7.41
	CR	3 (6.3)	20 (16.6)					
DPYD rs67376798	AT	0 (0.3)	1 (0.7)	--	--	1*	--	--
	AA	27 (26.7)	72 (72.3)					
DPYD rs17376848	AG	1 (1.6)	5 (4.4)	0.53	0.01 – 5.03	1*	0.60	0.10 – 3.71
	AA	26 (25.4)	68 (68.6)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	8 (5.4)	12 (14.6)	2.12	0.65 – 6.68	0.1432	1.68	0.87 – 3.28
	CT/TT	19 (21.6)	61 (58.4)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	3 (3.8)	11 (10.2)	0.71	0.11 – 3.00	0.7532*	0.77	0.27 – 2.21
	CC/CT	24 (23.2)	62 (62.8)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	8 (7.3)	19 (19.7)	1.20	0.38 – 3.47	0.7187	1.14	0.57 – 2.29
	CT/TT	19 (19.7)	54 (53.3)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	5 (4.6)	12 (12.4)	1.15	0.28 – 4.04	0.7723	1.11	0.49 – 2.52
	CC/CT	22 (22.4)	61 (60.6)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	13 (13.0)	35 (35.0)	1.01	0.37 – 2.68	0.9856	1.01	0.53 – 1.92
	AC/CC	14 (14.0)	38 (38.0)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	3 (4.0)	12 (11.0)	0.64	0.11 – 2.66	0.7535*	0.71	0.24 – 2.06
	AA/AC	24 (23.0)	61 (62.0)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	8 (5.4)	12 (14.6)	--	--	0.1866	--	--
	CT (1)	16 (17.8)	50 (48.2)					
	TT (2)	3 (3.8)	11 (10.2)					
MHTFR TREND rs1801133	CC (0)	8 (7.3)	19 (19.7)	--	--	0.9033	--	--
	CT (1)	14 (15.1)	42 (40.9)					
	TT (2)	5 (4.6)	12 (12.4)					
MHTFR TREND rs1801131	AA (0)	13 (12.0)	35 (35.0)	--	--	0.8087	--	--
	AC (1)	11 (10.0)	26 (27.0)					
	CC (2)	3 (4.0)	12 (11.0)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		59.3 (53.5 -63.7)	59.3 (53.1 - 64.2)	--	--	0.9598	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.5 (3.5 - 6.0)	4.5 (3.5 - 6.5)	--	--	0.9487	--	--

MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		S (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	31 (26.4)	8 (12.6)	2.56	0.94 – 7.57	0.0428†	1.32	1.02 – 1.72
	HOMBRES	36 (40.6)	24 (19.4)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	62 (61.5)	29 (29.5)	1.28	0.18 – 7.10	0.7109*	1.09	0.63 – 1.90
	OTROS	5 (5.4)	3 (2.6)					

ESTADIÓ	I-II	20 (17.6)	6 (8.4)	1.83	0.60 – 6.30	0.2404	1.19	0.91 – 1.57
	III-IV	47 (49.4)	26 (23.6)					
ECOG	0	57 (57.3)	28 (27.7)	0.87	0.13 – 4.20	1*	1.09	0.71 – 1.66
	1-2	7 (6.7)	3 (3.3)					
DIAGNÓSTICO	CC	57 (51.0)	18 (23.0)	4.50	1.50 – 14.14	0.001912 <sup>†</sup>	1.86	1.11 – 3.12
	CR	9 (15.0)	13 (7.0)					
DPYD rs67376798	AT	1 (0.7)	0 (0.3)	--	--	1*	1.48	1.29 – 1.70
	AA	66 (66.3)	32 (31.7)					
DPYD rs17376848	AG	5 (4.1)	1 (1.9)	2.48	0.26 -121.93	0.6607*	1.25	0.85 – 1.84
	AA	62 (62.9)	31 (30.1)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	16 (13.5)	4 (6.5)	2.18	0.62 – 9.83	0.1871	1.24	0.94 – 1.63
	CT/TT	51 (53.5)	28 (25.5)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	7 (9.5)	7 (4.5)	0.42	0.11 – 1.56	0.1372*	0.71	0.41 – 1.22
	CC/CT	60 (57.5)	25 (27.5)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	21 (18.2)	6 (8.7)	1.96	0.66 – 6.73	0.1882*	1.22	0.93 – 1.59
	CT/TT	46 (48.7)	26 (23.3)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	10 (10.8)	6 (5.2)	0.76	0.22 – 2.84	0.6287	0.91	0.61 – 1.37
	CC/CT	57 (56.2)	26 (26.8)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	31 (31.8)	16 (15.2)	0.86	0.34 – 2.18	0.728	0.95	0.72 – 1.25
	AC/CC	36 (35.2)	16 (16.8)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	8 (10.2)	7 (4.8)	0.49	0.14 – 1.77	0.2354	0.79	0.46 – 1.24
	AA/AC	59 (56.8)	25 (27.2)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	16 (13.5)	4 (6.5)	--	--	0.07208	--	--
	CT (1)	44 (44.0)	21 (21.0)					
	TT (2)	7 (9.5)	7 (4.5)					
MHTFR TREND rs1801133	CC (0)	21 (18.3)	6 (8.7)	--	--	0.2317	--	--
	CT (1)	36 (37.9)	20 (18.1)					
	TT (2)	10 (10.8)	6 (5.2)					
MHTFR TREND rs1801131	AA (0)	31 (31.8)	16 (15.2)	--	--	0.8605	--	--
	AC (1)	28 (25.0)	9 (12.0)					
	CC (2)	8 (10.2)	7 (4.8)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		60.6 (54.1 - 65.7)	62.0(51.4 - 58.3)	--	--	0.1467	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.5 (3.5 - 7.0)	4.0 (3.0 - 5.5)	--	--	0.1133	--	--

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		S (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	19 (16.0)	21 (24.0)	1.67	0.68 – 4.10	0.2113	1.36	0.84 – 2.18
	HOMBRES	21 (24.0)	39 (36.0)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	37 (36.6)	54 (54.6)	1.37	0.27 – 8.97	0.7376	1.22	0.47 – 3.18
	OTROS	3 (3.6)	6 (5.4)					
ESTADIÓ	I-II	10 (10.4)	16 (15.6)	0.91	0.32 – 2.50	0.8523	0.95	0.54 – 1.66
	III-IV	30 (29.6)	44 (44.4)					
ECOG	0	34 (34.0)	52 (52.0)	0.98	0.28 – 5.09	1*	0.99	0.44 – 2.21
	1-2	4 (4.0)	6 (6.0)					
DIAGNÓSTICO	CC	33 (29.9)	42 (45.1)	2.21	0.73 – 7.63	0.1247	1.69	0.81 – 3.51
	CR	6 (9.2)	17 (13.8)					
DPYD rs67376798	AT	0 (0.4)	1 (0.6)	--	--	1*	--	--
	AA	40 (39.6)	59 (59.4)					
DPYD	AG	6 (2.4)	0 (3.6)	--	--	0.00322* <sup>†</sup>	2.76	2.11 – 3.62

rs17376848	AA	34 (37.6)	60 (56.4)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	6 (8.0)	14 (12.0)	0.58	0.16 – 1.82	0.3074	0.71	0.34 – 1.44
	CT/TT	34 (32.0)	46 (48.0)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	6 (5.6)	8 (8.4)	1.15	0.30 – 4.15	0.814	1.08	0.56 – 2.10
	CC/CT	34 (34.4)	52 (51.6)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	12 (10.8)	15 (16.2)	1.28	0.47 – 3.43	0.5811	1.16	0.69 – 1.93
	CT/TT	28 (29.2)	45 (43.8)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	9 (6.8)	8 (10.2)	1.87	0.57 – 6.23	0.2319	1.25	0.74 – 2.10
	CC/CT	31 (33.2)	42 (49.8)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	17 (19.2)	31 (28.8)	0.69	0.28 – 1.67	0.3687	0.80	0.49 – 1.31
	AC/CC	23 (20.8)	29 (31.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	6 (6.0)	9 (9.0)	1.00	0.27 – 3.49	1	1.00	0.51 – 1.96
	AA/AC	34 (34.0)	51 (51.0)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	6 (8.0)	14 (12.0)	--	--	0.394	--	--
	CT (1)	28 (26.4)	38 (39.6)					
	TT (2)	6 (5.6)	8 (8.4)					
MHTFR TREND rs1801133	CC (0)	12 (10.8)	15 (16.2)	--	--	0.8134	--	--
	CT (1)	19 (22.4)	37 (33.6)					
	TT (2)	9 (6.8)	8 (10.2)					
MHTFR TREND rs1801131	AA (0)	17 (19.2)	31 (28.8)	--	--	0.4741	--	--
	AC (1)	17 (14.8)	20 (22.2)					
	CC (2)	6 (6.0)	9 (9.0)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		60.9 (56.4 - 64.6)	58.4 (51.5 - 63.6)	--	--	0.2678	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.5 (3.0 - 6.0)	4.5 (3.5 - 6.5)	--	--	0.54	--	--

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		S (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	30 (28.7)	9 (10.2)	1.31	0.47 – 3.82	0.5614	1.07	0.85 – 1.36
	HOMBRES	43 (44.2)	17 (15.8)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	66 (66.7)	24 (23.7)	0.79	0.07 – 4.54	0.7727	0.94	0.65 – 1.37
	OTROS	7 (6.6)	2 (2.4)					
ESTADÍO	I-II	19 (19.2)	7 (6.8)	0.95	0.32 – 3.12	0.929	0.99	0.75 – 1.29
	III-IV	54 (53.8)	19 (19.2)					
ECOG	0	63 (62.6)	22 (22.4)	1.22	0.19 – 5.97	0.7797	1.06	0.69 – 1.62
	1-2	7 (7.4)	3 (2.6)					
DIAGNÓSTICO	CC	57 (54.2)	17 (19.8)	2.14	0.69 – 6.47	0.1265	1.27	0.89 – 1.80
	CR	14 (16.8)	9 (6.2)					
DPYD rs67376798	AT	1 (0.7)	0 (0.3)	--	--	1*	1.36	1.21 – 1.53
	AA	72 (72.3)	26 (25.7)					
DPYD rs17376848	AG	5 (4.4)	1 (1.6)	1.82	0.19 – 90.33	1*	1.14	0.78 – 1.66
	AA	68 (68.6)	25 (24.4)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	18 (14.8)	2 (5.3)	3.88	0.82 – 37.13	0.0643	1.29	1.05 – 1.59
	CT/TT	55 (58.3)	24 (20.7)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	10 (10.3)	4 (3.7)	0.87	0.22 – 4.21	1*	0.96	0.68 – 1.37
	CC/CT	63 (62.7)	22 (22.3)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	21 (19.2)	5 (6.8)	1.68	0.53 – 6.50	0.3427	1.13	0.89 – 1.44
	CT/TT	52 (53.8)	21 (19.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	12 (12.5)	5 (4.5)	0.83	0.24 – 3.36	0.7663	0.95	0.68 – 1.32
	CC/CT	61 (60.5)	21 (21.5)					

<i>MHTFR</i> DOMINANTE rs1801131	AA	34 (35.4)	14 (12.6)	0.74	0.27 – 2.02	0.5241	0.93	0.73 – 1.17
	AC/CC	39 (37.6)	12 (13.4)					
<i>MHTFR</i> RECESIVO rs1801131	CC	13 (11.1)	2 (3.9)	2.58	0.52 – 25.25	0.2167	1.21	0.95 – 1.54
	AA/AC	60 (61.9)	24 (22.1)					
<i>ABC1</i> rs1045642	TREND CC (0)	18 (14.7)	2 (5.3)	--	--	0.1544	--	--
	CT (1)	45 (47.9)	20 (17.1)					
	TT (2)	10 (10.3)	4 (3.7)					
<i>MHTFR</i> rs1801133	TREND CC (0)	21 (19.2)	5 (6.8)	--	--	0.4021	--	--
	CT (1)	40 (41.3)	16 (4.7)					
	TT (2)	12 (12.5)	5 (4.5)					
<i>MHTFR</i> rs1801131	TREND AA (0)	34 (35.4)	14 (12.6)	--	--	0.3494	--	--
	AC (1)	26 (26.5)	10 (9.5)					
	CC (2)	13 (11.1)	2 (3.9)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		60.9 (56.4 - 64.5)	58.4 (51.5 - 63.6)	--	--	0.09109	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.5 (3.0 – 6.0)	4.5 (3.5 – 6.5)	--	--	0.5379	--	--

REACCIÓN INFUSIONAL								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		S (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	7 (7.1)	32 (31.9)	0.97	0.29 – 3.10	0.9613	0.98	0.42 – 2.31
	HOMBRES	11 (10.9)	49 (49.1)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	16 (16.4)	74 (73.6)	0.76	0.13 – 8.15	0.6655*	0.80	0.22 – 2.94
	OTROS	2 (1.7)	7 (7.3)					
ESTADÍO	I-II	3 (4.7)	23 (21.3)	0.50	0.09 – 2.04	0.3064	0.56	0.18 – 1.78
	III-IV	15 (13.3)	58 (59.7)					
ECOG	0	15 (15.3)	70 (69.7)	0.86	0.15 – 9.10	1*	0.88	0.24 – 3.31
	1-2	2 (1.8)	8 (8.2)					
DIAGNÓSTICO	CC	14 (13.7)	60 (60.3)	1.11	0.30 – 5.18	1*	1.09	0.40 – 2.98
	CR	4 (4.3)	19 (18.7)					
<i>DPYD</i> rs67376798	AT	0 (0.2)	1 (0.8)	0.00	0.00 – 175.02	1*	--	--
	AA	18 (17.8)	80 (80.2)					
<i>DPYD</i> rs17376848	AG	2 (1.1)	4 (4.9)	2.38	0.20 – 18.31	0.2988*	1.94	0.57 – 6.54
	AA	16 (16.9)	77 (76.1)					
<i>ABC1</i> DOMINANTE rs1045642	CC	3 (3.7)	17 (16.3)	0.75	0.13 – 3.14	1*	0.79	0.25 – 2.47
	CT/TT	15 (14.3)	64 (64.7)					
<i>ABC1</i> RECESIVO rs1045642	TT	2 (2.5)	12 (11.5)	0.72	0.07 – 3.76	1*	0.76	0.20 – 2.95
	CC/CT	16 (15.5)	69 (69.5)					
<i>MHTFR</i> DOMINANTE rs1801133	CC	7 (4.7)	19 (21.3)	2.06	0.59 – 6.82	0.2358*	1.79	0.78 – 4.12
	CT/TT	11 (13.3)	62 (59.7)					
<i>MHTFR</i> RECESIVO rs1801133	TT	4 (3.1)	13 (13.9)	1.49	0.31 – 5.84	0.5047*	1.38	0.52 – 3.67
	CC/CT	14 (14.9)	68 (67.1)					
<i>MHTFR</i> DOMINANTE rs1801131	AA	11 (8.7)	37 (39.3)	1.86	0.58 – 6.26	0.236	1.67	0.71 – 3.95
	AC/CC	7 (9.3)	44 (41.7)					
<i>MHTFR</i> RECESIVO rs1801131	CC	2 (2.7)	13 (12.3)	0.65	0.06 – 3.38	0.732*	0.62	0.16 – 2.41
	AA/AC	16 (15.3)	58 (58.7)					
<i>ABC1</i> rs1045642	TREND CC (0)	3 (3.7)	17 (16.3)	--	--	0.9569	--	--
	CT (1)	13 (11.8)	52 (53.2)					
	TT (2)	2 (2.5)	12 (11.5)					
<i>MHTFR</i> rs1801133	TREND CC (0)	7 (4.7)	19 (21.3)	--	--	0.5451	--	--
	CT (1)	7 (10.2)	49 (45.8)					



	TT (2)	4 (3.1)	13 (13.9)					
MHTFR rs1801131	AA (0)	11 (8.7)	37 (39.3)	--	--	0.2597	--	--
	AC (1)	5 (6.5)	31 (29.5)					
	CC (2)	2 (2.7)	13 (12.3)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		60.9 (56.4 - 64.5)	58.4 (51.5 - 63.6)	--	--	0.9458	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		7.0 (6.0 - 10.0)	4.5 (3.5 - 5.9)	--	--	0.03833 <sup>+</sup>	--	--

TOXICIDAD CARDIOVASCULAR								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		S (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	2 (1.6)	37 (37.4)	1.56	0.11 – 22.40	0.6455	1.54	0.23 – 10.47
	HOMBRES	2 (2.4)	58 (57.6)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	4 (3.6)	86 (86.4)	--	--	1*	--	--
	OTROS	0 (0.4)	9 (8.6)					
ESTADÍO	I-II	1 (1.0)	25 (25.0)	0.93	0.02 – 12.26	1*	0.94	0.10 – 8.60
	III-IV	3 (3.0)	70 (70.0)					
ECOG	0	4 (3.6)	81 (81.4)	--	--	1*	--	--
	1-2	0 (0.4)	10 (9.6)					
DIAGNÓSTICO	CC	4 (3.1)	70 (70.9)	--	--	0.5697*	--	--
	CR	0 (0.9)	23 (22.1)					
DPYD rs67376798	AT	0 (0.0)	1 (1.0)	--	--	1*	--	--
	AA	4 (4.0)	94 (94.0)					
DPYD rs17376848	AG	1 (0.3)	5 (4.7)	5.79	0.09 – 89.88	0.2244*	5.17	0.63 – 42.50
	AA	3 (3.8)	90 (89.2)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	2 (0.8)	18 (19.2)	4.19	0.29 – 61.52	0.1807*	3.95	0.59 – 26.35
	CT/TT	2 (3.2)	77 (75.8)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	0 (0.6)	14 (13.4)	--	--	1*	--	--
	CC/CT	4 (3.4)	81 (81.6)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	1 (1.1)	25 (24.9)	0.93	0.02 – 12.26	1*	0.94	0.10 – 8.60
	CT/TT	3 (2.9)	70 (70.1)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	0 (0.7)	17 (16.3)	--	--	1*	--	--
	CC/CT	4 (3.3)	78 (78.7)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	1 (1.9)	47 (46.1)	0.34	0.01 – 4.46	0.6179*	0.35	0.04 – 3.29
	AC/CC	3 (2.1)	48 (48.9)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	0 (0.6)	15 (14.4)	--	--	1*	--	--
	AA/AC	4 (3.4)	80 (80.6)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	2 (0.8)	18 (19.2)	--	--	0.1252	--	--
	CT (1)	2 (2.6)	63 (62.4)					
	TT (2)	0 (0.6)	14 (13.4)					
MHTFR TREND rs1801133	CC (0)	1 (1.1)	25 (24.9)	--	--	0.654	--	--
	CT (1)	3 (2.3)	53 (53.7)					
	TT (2)	0 (0.7)	17 (16.3)					
MHTFR TREND rs1801131	AA (0)	1 (1.9)	47 (46.1)	--	--	0.6476	--	--
	AC (1)	3 (1.5)	33 (34.5)					
	CC (2)	0 (0.6)	15 (14.4)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		60.7 (60.3 - 61.5)	58.4 (52.8 - 64.7)	--	--	0.5636	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.125 4.75 5.5	3.500 4.50 6.5	--	--	0.9018	--	--

TOXICIDAD RESPIRATORIA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		S (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	3 (2.4)	36 (36.6)	1.57	0.20 – 12.41	0.5833	1.54	0.33 – 7.24
	HOMBRES	3 (3.6)	57 (56.4)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	3 (5.5)	87 (84.5)	0.07	0.01 – 0.66	0.009267†	0.10	0.02 – 0.42
	OTROS	3 (0.6)	6 (8.4)					
ESTADÍO	I-II	1 (1.6)	25 (24.4)	0.55	0.01 – 5.24	1*	0.56	0.07 – 4.59
	III-IV	5 (4.4)	68 (68.6)					
ECOG	0	5 (5.4)	80 (79.6)	0.56	0.05 – 29.52	0.4968*	0.59	0.08 – 4.54
	1-2	1 (0.6)	9 (9.4)					
DIAGNÓSTICO	CC	4 (4.6)	70 (69.4)	0.60	0.08 – 7.11	0.6251*	0.62	0.12 – 3.18
	CR	2 (1.4)	21 (21.6)					
DPYD rs67376798	AT	0 (0.1)	1 (0.9)	--	--	1*	--	--
	AA	6 (6.0)	92 (92.0)					
DPYD rs17376848	AG	0 (0.4)	6 (5.6)	--	--	1*	--	--
	AA	6 (5.6)	87 (87.4)					
ABC1 DOMINANTE rs1045642	CC	1 (1.2)	19 (18.8)	0.78	0.01 – 7.60	1*	0.79	0.10 – 6.39
	CT/TT	5 (4.8)	74 (74.2)					
ABC1 RECESIVO rs1045642	TT	1 (0.8)	13 (13.2)	1.23	0.02 – 12.35	1*	1.21	0.15 – 9.64
	CC/CT	5 (5.2)	80 (79.8)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	1 (1.6)	25 (24.4)	0.56	0.01 – 5.24	1*	0.59	0.07– 4.59
	CT/TT	5 (4.4)	68 (68.6)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	2 (1.0)	15 (16.0)	2.57	0.21 – 19.90	0.2735*	2.41	0.48 – 12.13
	CC/CT	4 (5.0)	78 (77.0)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	5 (2.9)	43 (45.1)	5.72	0.61 – 279.96	0.105*	5.31	0.64 – 43.84
	AC/CC	1 (3.1)	50 (47.9)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	1 (1.0)	14 (14.0)	1.13	0.02 – 11.25	1*	1.12	0.14 – 8.93
	AA/AC	5 (5.1)	79 (78.9)					
ABC1 TREND rs1045642	CC (0)	1 (1.2)	19 (18.8)	--	--	0.8002	--	--
	CT (1)	4 (3.9)	61 (61.1)					
	TT (2)	1 (0.8)	13 (13.2)					
MHTFR TREND rs1801133	CC (0)	1 (1.6)	25 (24.4)	--	--	0.3362	--	--
	CT (1)	3 (3.4)	53 (53.6)					
	TT (2)	2 (1.0)	15 (16.0)					
MHTFR TREND rs1801131	AA (0)	5 (2.9)	43 (45.1)	--	--	0.1724	--	--
	AC (1)	0 (2.2)	36 (33.8)					
	CC (2)	1 (1.0)	14 (14.0)					
		SÍ [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	NO [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]					
EDAD (AÑOS)		55.8 (52.1 - 62.5)	64.2 (53.1 - 59.3)	--	--	0.6232	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		7.0 (6.0 - 10.0)	4.5 (3.5 – 6)	--	--	0.02117†	--	--

P<sub>50</sub>: percentil 50; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-value; ADC: adenocarcinoma; CC: cáncer de colon; CR: cáncer de recto; \*Test exacto de Fisher; †Nivel de significancia alcanzado

Tabla 10-6. Asociación entre reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes que incluían Capecitabina en la primera línea de tratamiento y las variables genéticas y clínico-patológicas estudiadas.

TOXICIDAD GRADO 3-4								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	4 (8.3)	25 (20.6)	0.27	0.06 – 0.97	0.02582†	0.37	0.14 – 0.98
	HOMBRES	19 (14.6)	32 (36.3)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	21 (20.4)	50 (50.5)	1.46	0.25 – 15.58	1*	1.33	0.37-4.76

	OTROS	2 (2.6)	7 (6.4)					
ESTADÍO	I-II	8 (6.32)	14 (15.6)	1.63	0.49 - 5.21	0.3541	1.41	0.70 - 2.84
	III-IV	15 (16.7)	43 (41.3)					
ECOG	0	17 (17.2)	46 (45.8)	0.92	0.22 - 4.58	1*	0.94	0.38 - 2.38
	1-2	4 (3.8)	10 (10.2)					
DIAGNÓSTICO	CC	15 (14.4)	35 (35.6)	1.17	0.38 - 3.77	0.7498	1.13	0.54 - 2.33
	RC	8 (8.6)	22 (21.4)					
DPYD rs67376798	AT	1 (0.3)	0 (0.7)	--	--	0.2875*	3.55	2.49 - 5.05
	AA	22 (22.7)	57 (56.3)					
DPYD rs17376848	AG	1 (0.6)	1 (1.4)	2.51	0.03 - 202.96	0.4949*	1.17	0.42 - 7.41
	AA	22 (22.4)	56 (55.6)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	2 (5.5)	17 (13.5)	0.22	0.02 - 1.11	0.04444	0.31	0.08 - 1.19
	CT/TT	21 (17.5)	40 (43.4)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	4 (4.0)	10 (10.0)	0.98	0.20 - 4.0	1*	0.99	0.40 - 2.47
	CC/CT	19 (19.0)	47 (47.0)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	7 (9.2)	25 (22.8)	0.56	0.16 - 1.72	0.2673	0.66	0.30 - 1.41
	CT/TT	16 (13.8)	32 (34.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	3 (2.0)	4 (5.0)	1.96	0.26 - 12.79	0.4038*	1.56	0.62 - 3.98
	CC/CT	20 (21.0)	53 (52.0)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	10 (9.2)	22 (22.8)	1.22	0.40 - 3.62	0.6867	1.15	0.58 - 2.31
	AC/CC	13 (13.8)	35 (34.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	5 (4.0)	9 (9.9)	1.47	0.34 - 5.73	0.5298	1.31	0.59 - 2.93
	AA/AC	18 (18.9)	48 (47.0)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	2 (5.4)	17 (13.5)	--	--	0.1734	--	--
	CT (1)	17 (13.5)	30 (33.5)					
	TT (2)	4 (4.0)	10 (10.0)					
MHTFR TREND rs1801133	CC (0)	7 (9.2)	25 (22.8)	--	--	0.2189	--	--
	CT (1)	13 (11.8)	28 (29.2)					
	TT (2)	3 (2.0)	4 (5.0)					
MHTFR TREND rs1801131	AA (0)	10 (9.2)	22 (22.8)	--	--	0.9771	--	--
	AC (1)	8 (10.0)	26 (24.2)					
	CC (2)	5 (4.0)	9 (10.0)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		64.6 (61.5 - 70.9)	68.6 (60.2 - 73.0)	--	--	0.4829	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		5.0 (4.0 - 7.7)	5.0 (3.5 - 6.0)	--	--	0.5618	--	--

MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	17 (16.0)	11 (12.0)	1.26	0.45 - 3.63	0.6177	1.11	0.75 - 1.63
	HOMBRES	28 (29.0)	23 (21.9)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	40 (39.9)	30 (30.1)	1.06	0.19 - 5.43	1*	1.03	0.55 - 1.91
	OTROS	5 (5.1)	4 (3.8)					
ESTADÍO	I-II	13 (12.5)	9 (9.5)	1.13	0.37 - 3.50	0.8123	1.05	0.69 - 1.60
	III-IV	32 (32.5)	25 (25.5)					
ECOG	0	35 (35.1)	27 (26.9)	0.97	0.25 - 3.64	0.9624	0.99	0.60 - 1.63
	1-2	8 (9.2)	6 (6.1)					
DIAGNÓSTICO	CC	31 (27.9)	18 (21.1)	1.95	0.70 - 5.48	0.1671	1.36	0.87 - 2.10
	RC	14 (17.1)	16 (12.9)					
DPYD rs67376798	AT	1 (0.6)	0 (0.4)	--	--	1*	1.77	1.46 - 2.15
	AA	44 (44.4)	34 (33.6)					

DPYD rs17376848	AG	1 (1.1)	1 (0.9)	0.75	0.01 – 60.6	1*	0.88	0.22 – 3.55
	AA	44 (43.9)	33 (33.1)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	9 (10.2)	9 (7.8)	0.69	0.21 – 2.30	0.4972	0.85	0.51 – 1.41
	CT/TT	36 (36.8)	25 (26.2)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	5 (8.0)	9 (6.0)	0.35	0.08 – 1.33	0.0767	0.58	0.28 – 1.20
	CC/CT	40 (37.0)	25 (28.0)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	17 (18.2)	15 (13.8)	0.77	0.28 – 2.10	0.5698	0.89	0.60 – 1.33
	CT/TT	28 (26.8)	19 (20.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	5 (4.0)	2 (3.0)	1.98	0.30 – 22.13	0.6924*	1.29	0.77 – 2.15
	CC/CT	40 (41.0)	32 (31.0)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	16 (18.2)	16 (13.8)	0.62	0.23 – 1.70	0.3024	0.81	0.54 – 1.23
	AC/CC	29 (26.8)	18 (20.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	11 (8.0)	3 (6.0)	3.30	0.77 – 20.10	0.07181	1.50	1.05 – 2.15
	AA/AC	34 (37.0)	31 (28.0)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	9 (10.2)	9 (7.7)	--	--	0.577	--	--
	CT (1)	31 (26.8)	16 (20.2)					
	TT (2)	5 (7.8)	9 (6.0)					
MHTFR TREND rs1801133	CC (0)	17 (18.2)	15 (13.8)	--	--	0.4558	--	--
	CT (1)	23 (22.8)	17 (17.2)					
	TT (2)	5 (4.0)	2 (3.0)					
MHTFR TREND rs1801131	AA (0)	16 (18.2)	16 (13.8)	--	--	0.1258	--	--
	AC (1)	18 (18.8)	15 (14.2)					
	CC (2)	11 (8.0)	3 (6.0)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		66.3 (59.3 – 72.0)	68.7 (61.3 – 73.6)	--	--	0.2935	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		5.0 (3.9 – 6.1)	5.0 (3.5 – 5.6)	--	--	0.9278	--	--

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	21 (19.6)	8 (9.4)	1.42	0.48 – 4.50	0.4792	1.12	0.83 – 1.51
	HOMBRES	33 (34.4)	18 (16.6)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	48 (47.9)	23 (23.1)	1.04	0.16 – 5.42	1*	1.01	0.62 – 1.65
	OTROS	6 (6.1)	3 (3.0)					
ESTADÍO	I-II	13 (14.8)	9 (7.2)	0.60	0.19 – 1.92	0.3227	0.84	0.57 – 1.23
	III-IV	41 (39.1)	17 (18.9)					
ECOG	0	39 (41.72)	24 (21.3)	0.27	0.03 – 1.40	0.1217	0.72	0.54 – 0.96
	1-2	12 (9.3)	2 (4.7)					
DIAGNÓSTICO	CC	33 (33.7)	17 (16.3)	0.83	0.28 – 2.43	0.7115	0.94	0.69 – 1.28
	RC	21 (20.3)	9 (9.8)					
DPYD rs67376798	AT	1 (0.7)	0 (0.3)	--	--	1*	1.49	1.28 – 1.74
	AA	53 (53.3)	26 (25.7)					
DPYD rs17376848	AG	2 (1.3)	0 (0.7)	--	--	1*	1.50	1.28 – 1.75
	AA	52 (52.7)	26 (25.3)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	12 (12.8)	7 (6.2)	0.77	0.24 – 2.72	0.6435	0.92	0.63 – 1.34
	CT/TT	42 (41.2)	19 (19.8)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	8 (9.5)	6 (4.5)	0.58	0.15 – 2.33	0.3658*	0.82	0.51 – 1.33
	CC/CT	46 (44.5)	20 (21.5)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	22 (21.6)	10 (10.4)	1.09	0.39 – 3.25	0.8455	1.03	0.76 – 1.40
	CT/TT	32 (32.4)	16 (15.6)					
MHTFR RECESIVO	TT	4 (4.7)	3 (2.3)	0.61	0.09 – 4.56	0.6765*	0.83	0.43 – 1.61

rs1801133	CC/CT	50 (49.3)	23 (23.7)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	19 (21.6)	13 (10.4)	0.56	0.18 – 1.57	0.2052	0.81	0.58 – 1.14
	AC/CC	35 (32.4)	13 (15.6)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	10 (9.5)	4 (4.5)	1.24	0.31 – 6.07	1*	1.07	0.74 – 1.56
	AA/AC	44 (44.5)	22 (21.5)					
ABCB1 rs1045642	TREND	CC (0)	12 (12.8)	--	--	0.8477	--	--
	CT (1)	34 (31.7)	13 (15.3)					
	TT (2)	8 (9.5)	6 (4.5)					
MHTFR rs1801133	TREND	CC (0)	22 (21.6)	--	--	0.7177	--	--
	CT (1)	28 (27.7)	13 (13.3)					
	TT (2)	4 (4.7)	3 (2.3)					
MHTFR rs1801131	TREND	AA (0)	19 (21.6)	--	--	0.2736	--	--
	AC (1)	25 (22.9)	9 (11.1)					
	CC (2)	10 (9.5)	4 (4.5)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		68.2 (60.4 – 71.5)	69.9 (60.7 – 73.3)	--	--	0.4141	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		5.0 (3.8 – 6.0)	4.9 (3.5 – 6.1)	--	--	0.9859	--	--

REACCIÓN INFUSIONAL								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	11 (6.5)	18 (22.5)	3.76	1.13 – 13.5	0.01269†	2.76	1.20 – 6.34
	HOMBRES	7 (11.5)	44 (39.5)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	17 (16.0)	54 (55.0)	2.49	0.30 – 118.17	0.6755*	2.15	0.32 – 14.32
	OTROS	1 (2.0)	8 (7.0)					
ESTADÍO	I-II	5 (4.9)	17 (17.1)	1.02	0.25 – 3.67	1*	1.01	0.41 – 2.51
	III-IV	13 (13.1)	45 (44.1)					
ECOG	0	17 (14.7)	46 (48.3)	4.73	0.62 – 215.8	0.1672*	3.78	0.55 – 26.08
	1-2	1 (3.3)	13 (10.7)					
DIAGNÓSTICO	CC	13 (11.2)	37 (38.8)	1.74	0.50 – 7.06	0.3331	1.56	0.62 – 3.94
	RC	5 (6.7)	25 (23.3)					
DPYD rs67376798	AT	1 (0.2)	0 (0.8)	--	--	1*	4.59	3.01 – 6.99
	AA	17 (17.8)	62 (61.2)					
DPYD rs17376848	AG	1 (0.5)	1 (1.5)	3.51	0.04 – 285.46	0.4016*	2.29	0.54 – 9.76
	AA	17 (17.5)	61 (60.5)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	2 (4.3)	17 (14.7)	0.33	0.03 – 1.68	0.2139*	0.40	0.10 – 1.59
	CT/TT	16 (13.7)	45 (47.3)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	4 (3.15)	10 (10.8)	1.48	0.29 – 6.18	0.5059*	1.35	0.52 – 3.48
	CC/CT	14 (14.8)	52 (51.2)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	6 (7.2)	26 (24.8)	0.69	0.19 – 2.33	0.5119	0.75	0.31 – 1.79
	CT/TT	12 (10.8)	36 (37.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	1 (1.6)	6 (5.4)	0.55	0.01 – 5.07	1*	0.61	0.10 – 3.95
	CC/CT	17 (16.4)	56 (56.6)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	9 (7.2)	23 (24.8)	1.68	0.51 – 5.59	0.3252	1.50	0.67 – 3.37
	AC/CC	9 (10.8)	39 (37.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	3 (3.2)	11 (11.8)	0.93	0.15 – 4.18	1*	0.94	0.31 – 2.82
	AA/AC	15 (14.8)	51 (51.2)					
ABCB1 rs1045642	TREND	CC (0)	17 (14.7)	--	--	0.8477	--	--
	CT (1)	12 (10.6)	35 (36.4)					
	TT (2)	4 (3.2)	10 (10.8)					
MHTFR	TREND	CC (0)	6 (7.2)	--	--	0.7177	--	--

rs1801133	CT (1)	11 (9.2)	30 (31.8)					
	TT (2)	1 (1.6)	6 (5.4)					
MHTFR rs1801131	AA (0)	9 (7.2)	23 (24.8)	--	--	0.2736	--	--
	AC (1)	6 (7.6)	28 (26.4)					
	CC (2)	3 (3.2)	11 (10.8)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		61.9 (58.9 - 68.5)	69.7 (61.5 - 73.4)	--	--	0.4141	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		5.0 (3.5 - 5.6)	5.0 (3.8 - 6.0)	--	--	0.9859	--	--

TOXICIDAD CARDIOVASCULAR								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	3 (1.1)	26 (27.9)	--	--	0.01922†	2.96	2.17 – 4.05
	HOMBRES	0 (1.9)	51 (49.1)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	3 (2.7)	68 (68.3)	--	--	1*	1.13	1.04 – 1.23
	OTROS	0 (0.3)	9 (8.6)					
ESTADÍO	I-II	0 (0.8)	22 (21.2)	--	--	0.5574*	--	--
	III-IV	3 (2.2)	55 (55.8)					
ECOG	0	2 (2.5)	61 (60.5)	0.43	0.02 – 27.06	0.4571*	0.44	0.04 – 4.57
	1-2	1 (0.5)	13 (13.5)					
DIAGNÓSTICO	CC	2 (1.8)	48 (48.1)	1.20	0.06 – 73.68	1*	1.20	0.11 – 12.68
	RC	1 (1.1)	29 (28.9)					
DPYD rs67376798	AT	0 (0.1)	1 (0.9)	--	--	1*	--	--
	AA	3 (2.9)	76 (76.1)					
DPYD rs17376848	AG	0 (0.1)	2 (1.9)	--	--	1*	--	--
	AA	3 (2.9)	75 (75.1)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	1 (0.7)	18 (18.3)	1.63	0.03 – 33.00	0.562	1.61	0.15 – 16.74
	CT/TT	2 (2.3)	59 (58.7)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	0 (0.5)	14 (13.5)	--	--	1*	--	--
	CC/CT	3 (2.5)	63 (63.5)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	1 (1.2)	31 (30.8)	0.74	0.12 - 14.9	1*	0.75	0.07 – 7.93
	CT/TT	2 (1.8)	46 (46.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	0 (0.2)	7 (6.8)	--	--	1*	--	--
	CC/CT	3 (2.7)	70 (70.3)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	1 (1.2)	31 (30.8)	0.74	0.12 - 14.9	1*	0.75	0.07 – 7.93
	AC/CC	2 (1.8)	46 (46.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	0 (0.5)	14 (13.5)	--	--	1*	--	--
	AA/AC	3 (2.5)	63 (63.5)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	1 (0.7)	18 (18.3)	--	--	0.4731	--	--
	CT (1)	2 (1.8)	45 (45.2)					
	TT (2)	0 (0.5)	14 (13.5)					
MHTFR TREND rs1801133	CC (0)	1 (1.2)	31 (30.8)	--	--	0.9887	--	--
	CT (1)	2 (1.5)	39 (39.5)					
	TT (2)	0 (0.3)	7 (6.7)					
MHTFR TREND rs1801131	AA (0)	1 (1.2)	31 (30.8)	--	--	0.8802	--	--
	AC (1)	2 (1.3)	32 (32.7)					
	CC (2)	0 (0.5)	14 (13.5)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		58.9 (57.8-66.5)	68.6 (60.9-72.7)	--	--	0.5267	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.5 (4.5-4.5)	5.0 (3.5-6.0)	--	--	0.7392	--	--

ASTENIA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	7 (7.3)	22 (21.7)	0.93	0.27 – 2.98	0.8932	0.25	0.14 – 0.37
	HOMBRES	13 (12.8)	38 (38.2)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	16 (17.8)	55 (53.2)	0.36	0.06 – 2.09	0.2168*	0.51	0.22 – 1.18
	OTROS	4 (2.2)	5 (6.8)					
ESTADÍO	I-II	3 (5.5)	19 (16.5)	0.38	0.06 – 1.6	0.1483	0.47	0.15 – 1.43
	III-IV	17 (14.5)	41 (43.5)					
ECOG	0	15 (14.8)	48 (48.2)	1.14	0.25 – 7.22	1*	1.11	0.37 – 3.32
	1-2	3 (3.3)	11 (10.7)					
DIAGNÓSTICO	CC	15 (12.5)	35 (37.5)	2.12	0.62 – 8.47	0.1824	1.80	0.73 – 4.45
	RC	5 (7.5)	25 (22.5)					
DPYD rs67376798	AT	1 (0.3)	0 (0.7)	--	--	0.25*	4.16	2.81 – 6.15
	AA	19 (19.7)	60 (59.2)					
DPYD rs17376848	AG	0 (0.5)	2 (1.5)	--	--	1*	--	--
	AA	20 (19.5)	58 (58.5)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	3 (4.7)	16 (14.3)	0.49	0.08 - 2.04	0.3729	0.57	0.79 – 1.73
	CT/TT	17 (15.3)	44 (45.7)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	3 (3.5)	11 (10.5)	0.79	0.13 – 3.50	1*	0.83	0.28 – 2.46
	CC/CT	17 (16.5)	49 (49.5)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	7 (8.0)	25 (24.0)	0.75	0.22 – 2.40	0.5982	0.53	0.26 – 1.08
	CT/TT	13 (12.0)	35 (26.0)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	5 (1.7)	2 (5.3)	9.30	1.36 – 106.8	0.009395*	3.48	1.81 – 6.66
	CC/CT	15 (18.3)	58 (54.7)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	8 (8.0)	12 (12.0)	1.00	0.30 – 3.14	1*	1.00	0.54 – 1.86
	AC/CC	24 (24.0)	36 (36.0)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	4 (3.5)	10 (10.5)	1.24	0.25 – 5.12	0.741*	1.18	0.46 – 2.99
	AA/AC	16 (16.5)	50 (49.5)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	3 (4.7)	16 (14.3)	--	--	0.5969	--	--
	CT (1)	14 (11.7)	33 (35.3)					
	TT (2)	3 (3.5)	11 (10.5)					
MHTFR TREND rs1801133	CC (0)	7 (8.0)	25 (24.0)	--	--	0.1569	--	--
	CT (1)	8 (10.3)	33 (30.7)					
	TT (2)	5 (1.7)	2 (5.3)					
MHTFR TREND rs1801131	AA (0)	8 (8.0)	24 (24.0)	--	--	0.89	--	--
	AC (1)	8 (8.5)	26 (25.5)					
	CC (2)	4 (3.5)	10 (10.5)					
		SÍ [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	NO [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]					
EDAD (AÑOS)		69.5 (62.1 - 72.7)	68.4 (59.3 - 2.8)	--	--	0.6607	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		5.0 (3.6 – 6.0)	5.0 (3.6 – 6.0)	--	--	0.8124	--	--

TOXICIDAD CUTÁNEA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	15 (12.0)	14 (17.0)	1.95	0.70 – 5.49	0.1513	1.47	0.88 – 2.44
	HOMBRES	18 (21.0)	33 (30.0)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	30 (29.3)	41 (41.3)	1.46	0.28 – 9.72	0.7293*	1.27	0.48 – 3.32
	OTROS	3 (3.7)	6 (5.3)					
ESTADÍO	I-II	10 (9.1)	12 (12.9)	1.26	0.41 – 3.81	0.638	0.93	0.54 – 1.60
	III-IV	23 (23.9)	34 (35.1)					
ECOG	0	25 (25.4)	38 (37.6)	0.88	0.24 – 3.47	1*	0.93	0.47 – 1.82

	1-2	6 (5.6)	8 (8.4)					
DIAGNÓSTICO	CC	25 (20.6)	25 (29.4)	2.72	0.94 – 8.47	0.04013 <sup>†</sup>	1.88	0.97 – 3.61
	RC	8 (12.3)	22 (17.7)					
DPYD rs67376798	AT	1 (0.5)	0 (0.5)	--	--	0.4125*	2.47	1.89 – 3.23
	AA	32 (32.5)	47 (46.5)					
DPYD rs17376848	AG	1 (0.8)	1 (1.2)	1.43	0.02 – 115.15	1*	1.20	0.29 – 4.93
	AA	32 (32.2)	46 (45.8)					
ABC1 DOMINANTE rs1045642	CC	9 (10.7)	17 (15.3)	0.66	0.22 – 1.92	0.4029	0.78	0.42 – 1.43
	CT/TT	24 (22.3)	30 (31.7)					
ABC1 RECESIVO rs1045642	TT	5 (5.7)	9 (8.3)	0.76	0.18 – 2.85	0.6432	0.84	0.39 – 1.79
	CC/CT	28 (27.3)	38 (38.7)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	12 (13.2)	20 (18.8)	0.77	0.28 – 2.11	0.578	0.86	0.49 – 1.49
	CT/TT	21 (19.8)	27 (29.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	2 (2.8)	5 (4.2)	0.55	0.05 – 3.61	0.6937*	0.67	0.20 – 2.24
	CC/CT	31 (30.2)	42 (42.8)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	11 (13.2)	21 (18.8)	0.62	0.22 – 1.70	0.3078	0.75	0.42 – 1.32
	AC/CC	22 (19.8)	26 (28.2)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	7 (5.8)	7 (8.2)	1.52	0.40 – 5.79	0.464	1.27	0.69 – 2.32
	AA/AC	26 (27.2)	40 (38.8)					
ABC1 rs1045642	TREND CC (0)	8 (7.8)	11 (11.2)	--	--	0.7523	--	--
	CT (1)	20 (19.4)	27 (27.6)					
	TT (2)	5 (5.8)	9 (8.2)					
MHTFR rs1801133	TREND CC (0)	12 (13.2)	20 (18.8)	--	--	0.8101	--	--
	CT (1)	19 (16.9)	22 (24.1)					
	TT (2)	2 (2.9)	5 (4.1)					
MHTFR rs1801131	TREND AA (0)	11 (13.2)	21 (18.8)	--	--	0.2831	--	--
	AC (1)	15 (14.1)	19 (19.9)					
	CC (2)	7 (5.8)	7 (8.2)					
		SÍ [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	NO [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]					
EDAD (AÑOS)		69.9 (61.3 – 72.9)	68.5 (59.5 – 72.6)	--	--	0.5022	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		5.0 (3.8 – 6.1)	4.9 (3.5 – 5.6)	--	--	0.5553	--	--

TOXICIDAD RESPIRATORIA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	7 (3.6)	22 (25.4)	4.97	1.02 – 32.65	0.03115 <sup>†</sup>	4.10	1.15 – 14.66
	HOMBRES	3 (6.4)	48 (44.6)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	10 (8.9)	61 (62.1)	--	--	0.5929*	--	--
	OTROS	0 (1.1)	9 (7.9)					
ESTADÍO	I-II	5 (2.7)	17 (19.3)	3.06	0.62 – 15.14	0.1277*	2.64	0.84 – 8.23
	III-IV	5 (7.3)	53 (50.7)					
ECOG	0	10 (8.2)	53 (54.8)	--	--	0.1931*	--	--
	1-2	0 (1.8)	14 (12.2)					
DIAGNÓSTICO	CC	7 (6.3)	43 (43.7)	1.46	0.30 – 9.48	0.7355*	1.40	0.39 – 5.01
	RC	3 (3.7)	27 (26.3)					
DPYD rs67376798	AT	1 (0.2)	0 (0.8)	--	--	0.125	8.78	4.7 – 16.2
	AA	9 (9.9)	70 (69.1)					
DPYD rs17376848	AG	0 (0.3)	2 (1.7)	--	--	1*	--	--
	AA	10 (9.7)	68 (68.3)					
ABC1 DOMINANTE rs1045642	CC	3 (3.3)	23 (22.7)	0.88	0.13 – 4.30	1*	0.89	0.25 – 3.17
	CT/TT	7 (6.7)	47 (47.3)					
ABC1 RECESIVO	TT	1 (1.7)	13 (12.3)	0.49	0.01 – 4.13	0.6826*	0.52	0.07 – 3.81



rs1045642	CC/CT	9 (8.3)	57 (57.7)					
MHTFR DOMINANTE rs1801133	CC	1 (4.0)	31 (28.0)	0.14	0.03 – 1.12	0.04463*	0.17	0.02 – 1.25
	CT/TT	9 (6.0)	39 (42.0)					
MHTFR RECESIVO rs1801133	TT	2 (0.9)	5 (6.1)	3.18	0.26 – 23.9	0.2099*	2.61	0.68 – 9.97
	CC/CT	8 (9.1)	65 (63.9)					
MHTFR DOMINANTE rs1801131	AA	4 (4.0)	28 (28.0)	1.00	0.18 – 4.66	1*	1.00	0.31 – 3.27
	AC/CC	6 (6.0)	42 (42.0)					
MHTFR RECESIVO rs1801131	CC	1 (1.8)	13 (12.2)	0.49	0.01 – 4.13	0.6826*	0.52	0.07 – 3.81
	AA/AC	9 (8.3)	57 (57.7)					
ABCB1 rs1045642	TREND CC (0)	2 (2.4)	17 (16.6)	--	--	0.869	--	--
	CT (1)	7 (5.9)	40 (41.1)					
	TT (2)	1 (1.8)	13 (12.2)					
MHTFR rs1801133	TREND CC (0)	1 (4.0)	31 (28.0)	--	--	0.02704	--	--
	CT (1)	7 (5.1)	34 (35.9)					
	TT (2)	2 (0.9)	5 (6.1)					
MHTFR rs1801131	TREND AA (0)	4 (4.0)	28 (28.0)	--	--	0.7829	--	--
	AC (1)	5 (4.3)	29 (29.7)					
	CC (2)	1 (1.8)	13 (12.2)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		58.0 (56.2 - 60.5)	69.5 (62.1 - 73.0)	--	--	0.003536†	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.1 (3.2 - 4.5)	5.0 (3.8 - 6.0)	--	--	0.06964	--	--

P<sub>50</sub>: percentil 50; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-value; ADC: adenocarcinoma; CC: cáncer de colon; CR: cáncer de recto; \*Test exacto de Fisher; †Nivel de significancia alcanzado

Tabla 10-7. Asociación entre reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes que incluían Oxaliplatino en la primera línea de tratamiento y las variables genéticas y clínico-patológicas estudiadas.

TOXICIDAD GRADO 3-4								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	18 (18.5)	44 (13.5)	0.94	0.43 – 1.99	0.8638	0.96	0.59 – 1.56
	HOMBRES	30 (29.5)	69 (69.5)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	44 (43.8)	103 (103.2)	1.06	0.29 – 4.92	1*	1.05	0.44 – 2.49
	OTROS	4 (4.2)	10 (9.8)					
ESTADÍO	I-II	15 (13.1)	29 (30.9)	1.31	0.58 – 2.92	0.4669	1.21	0.73 – 2.00
	III-IV	33 (34.9)	84 (82.1)					
ECOG	0	38 (41.6)	100 (96.4)	0.38	0.13 – 1.18	0.05074	0.55	0.32 – 0.94
	1-2	9 (5.6)	9 (12.6)					
DIAGNÓSTICO	CC	37 (34.0)	77 (80.0)	1.56	0.68 – 3.81	0.2536	1.39	0.78 – 2.48
	RC	11 (14.0)	36 (33.0)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	17 (19.7)	49 (46.3)	0.72	0.33 – 1.52	0.3484	0.79	0.48 – 1.30
	CT/TT	31 (28.3)	64 (66.7)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	8 (7.1)	16 (16.9)	1.21	0.41 – 3.29	0.6828	1.14	0.61 – 2.13
	CC/CT	40 (40.8)	97 (96.2)					
XRCC1 DOMINANTE rs1799782	CC	44 (42.3)	98 (99.7)	1.68	0.50 – 7.35	0.374*	1.47	0.60 – 3.64
	CT/TT	4 (5.7)	15 (13.3)					
XRCC1 RECESIVO rs1799782	TT	0 (0.3)	1 (0.7)	--	--	1*	--	--
	CC/CT	48 (47.7)	112 (112.3)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	15 (17.3)	43 (40.7)	0.74	0.33 – 1.59	0.4108	0.81	0.48 – 1.36
	AG/GG	33 (30.7)	70 (72.3)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	9 (8.0)	18 (19.0)	1.22	0.44 – 3.15	0.6612	1.15	0.63 – 2.08
	AA/AG	39 (40.0)	95 (94.0)					
ERCC1 DOMINANTE	GG	26 (27.2)	65 (63.8)	0.87	0.42 – 1.83	0.6944	0.91	0.57 – 1.46

rs3212986	GT/TT	22 (20.8)	48 (49.2)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	5 (5.4)	13 (12.6)	0.89	0.24 – 2.89	0.8412	0.92	0.42 – 2.03
	GG/GT	43 (42.6)	100 (100.4)					
GSTP1 DOMINANTE rs1695	AA	30 (24.4)	52 (57.6)	1.95	0.93 – 4.17	0.05566	1.61	0.98 – 2.64
	AG/GG	18 (23.6)	61 (55.4)					
GSTP1 RECESIVO rs1695	GG	5 (5.4)	13 (12.6)	0.89	0.24 – 2.89	0.8412	0.92	0.42 – 2.03
	AA/AG	43 (42.6)	100 (100.4)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	10 (10.4)	25 (24.6)	0.92	0.36 – 2.24	0.8559	0.85	0.53 – 1.70
	CT/TT	38 (37.6)	88 (88.4)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	7 (7.9)	16 (16.1)	1.03	0.33 – 2.90	1*	1.15	0.71 – 1.87
	CC/CT	41 (41.1)	97 (96.9)					
XRCC1 rs25487	TREND	CC (0)	49 (46.3)	--	--	0.3692	--	--
		CT (1)	48 (49.8)					
		TT (2)	16 (16.9)					
XRCC1 rs1799782	TREND	CC (0)	98 (99.7)	--	--	0.3704	--	--
		CT (1)	14 (12.6)					
		TT (2)	1 (0.7)					
ERCC1 rs11615	TREND	AA (0)	43 (40.7)	--	--	0.4163	--	--
		AG (1)	52 (53.3)					
		GG (2)	18 (19.0)					
ERCC1 rs3212986	TREND	GG (0)	65 (63.8)	--	--	0.7782	--	--
		GT (1)	35 (36.5)					
		TT (2)	13 (12.6)					
GSTP1 TREND rs1695		AA (0)	52 (57.6)	--	--	0.09191	--	--
		AG (1)	48 (42.8)					
GSTP1 TREND rs1695		GG (2)	13 (12.6)	--	--	0.09191	--	--
ABCB1 TREND rs1045642		CC (0)	25 (24.6)	--	--	0.8673	--	--
		CT (1)	72 (72.3)					
		TT (2)	16 (16.1)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		61.3 (57.6 - 66.4)	61.1 (54.8 - 67.5)	--	--	0.7186	--	--
TAMAÑO TUMOR(CM)		4.5 (3.5 - 6.0)	4.5 (3.5 - 6.0)	--	--	0.7848	--	--

MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	44 (40.7)	16 (19.3)	1.50	0.70 – 3.28	0.2553	1.13	0.92 – 1.40
	HOMBRES	64 (67.2)	35 (31.8)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	98 (99.2)	48 (46.8)	0.62	0.10 – 2.53	0.552*	0.87	0.63 – 1.20
	OTROS	10 (8.8)	3 (4.2)					
ESTADÍO	I-II	33 (29.9)	11 (14.1)	1.60	0.69 – 3.87	0.2371	1.15	0.93 – 1.43
	III-IV	75 (78.1)	40 (36.7)					
ECOG	0	91 (91.8)	45 (44.2)	0.78	0.20 – 2.51	0.6512	0.93	0.68 – 1.26
	1-2	13 (12.2)	5 (5.8)					
DIAGNÓSTICO	CC	86 (76.7)	27 (36.2)	3.44	1.58 – 7.60	0.0005318†	1.59	1.16 – 2.19
	RC	22 (31.2)	24 (14.8)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	42 (44.8)	24 (21.2)	0.71	0.35 – 1.48	0.3291	0.90	0.72 – 1.12
	CT/TT	66 (63.2)	27 (29.8)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	17 (16.3)	7 (7.7)	1.73	0.43 – 3.67	0.7404	1.05	0.79 – 1.39
	CC/CT	91 (91.7)	44 (43.3)					
XRCC1 DOMINANTE rs1799782	CC	93 (95.1)	47 (44.9)	0.53	0.12 – 1.79	0.2726	0.84	0.65 – 1.09
	CT/TT	15 (12.9)	4 (6.1)					

XRCC1 RECESIVO rs1799782	TT	1 (0.7)	0 (0.3)	--	--	1*	1.48	1.33 – 1.64
	CC/CT	107 (107.3)	51 (50.7)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	36 (38.7)	21 (18.3)	0.72	0.34 – 1.51	0.3357	0.89	0.71 – 1.13
	AG/GG	72 (69.3)	30 (32.7)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	16 (18.3)	11 (8.7)	0.63	0.25 – 1.66	0.2897	0.85	0.61 – 1.19
	AA/AG	92 (89.7)	40 (42.3)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	60 (60.5)	29 (28.5)	0.94	0.46 – 1.95	0.8768	0.98	0.79 – 1.22
	GT/TT	48 (47.5)	22 (22.5)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	15 (12.2)	3 (5.8)	2.57	0.68 – 14.5	0.1369	1.26	1.00 – 1.60
	GG/GT	93 (95.8)	48 (45.2)					
GSTP1 DOMINANTE rs1695	AA	54 (55.7)	28 (26.3)	0.82	0.40 – 1.67	0.5637	0.94	0.76 – 1.16
	AG/GG	54 (52.3)	23 (24.7)					
GSTP1 RECESIVO rs1695	GG	12 (12.2)	16 (5.8)	0.93	0.30 – 3.25	0.9034	0.63	0.40 – 0.98
	AA/AG	96 (95.8)	45 (45.2)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	24 (23.1)	10 (10.9)	1.17	0.48 – 3.01	0.7074	1.05	0.82 – 1.35
	CT/TT	84 (84.9)	41 (40.9)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	11 (15.7)	12 (7.3)	0.37	0.13 – 1.00	0.02556†	0.67	0.43 – 1.04
	CC/CT	97 (92.3)	39 (43.7)					
XRCC1 TREND rs25487	CC (0)	42 (44.8)	24 (21.2)	--	--	0.3692	--	--
	CT (1)	23 (21.2)	48 (49.8)					
	TT (2)	17 (16.3)	7 (7.7)					
XRCC1 TREND rs1799782	CC (0)	93 (95.1)	47 (44.9)	--	--	0.2701	--	--
	CT (1)	4 (5.4)	14 (12.6)					
	TT (2)	1 (0.7)	0 (0.3)					
ERCC1 TREND rs11615	AA (0)	36 (38.7)	21 (18.3)	--	--	0.8111	--	--
	AG (1)	24 (22.6)	52 (53.4)					
	GG (2)	16 (18.3)	11 (8.7)					
ERCC1 TREND rs3212986	GG (0)	60 (60.5)	29 (28.5)	--	--	0.5933	--	--
	GT (1)	17 (15.5)	35 (36.5)					
	TT (0)	15 (12.2)	3 (5.8)					
GSTP1 TREND rs1695	AA (0)	54 (55.7)	28 (26.3)	--	--	0.6506	--	--
	AG (1)	13 (18.2)	48 (42.8)					
	GG (2)	12 (12.2)	16 (5.8)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	24 (23.1)	10 (10.9)	--	--	0.1288	--	--
	CT (1)	31 (30.7)	72 (72.3)					
	TT (2)	11 (15.7)	12 (7.3)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		61.4 (56.3 - 67.5)	60.6 (55.8 - 66.6)	--	--	0.5749	--	--
TAMAÑO TUMOR(CM)		4.5 (3.8 – 6.7)	4.5 (3.0 – 5.5)	--	--	0.1456	--	--

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	24 (21.2)	38 (40.8)	1.38	0.67 – 2.83	0.3356	1.24	0.81 – 1.90
	HOMBRES	31 (33.8)	68 (65.2)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	51 (50.2)	96 (96.8)	1.32	0.36 – 6.08	0.7734	1.21	0.52 – 2.86
	OTROS	4 (4.8)	10 (9.2)					
ESTADÍO	I-II	15 (15.0)	29 (29.0)	1.00	0.44 – 2.18	0.9908	1.00	0.62 – 1.61
	III-IV	40 (40.0)	77 (77.0)					
ECOG	0	47 (46.9)	91 (91.1)	1.03	0.33 – 3.57	0.9513	1.02	0.51 – 2.04
	1-2	6 (6.1)	12 (11.9)					
DIAGNÓSTICO	CC	43 (38.9)	71 (75.1)	1.76	0.79 – 4.14	0.1382	1.48	0.86 – 2.54

	RC	12 (15.9)	35 (30.1)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	20 (22.6)	46 (43.4)	0.75	0.35 – 1.53	0.3895	0.82	0.52 – 1.29
	CT/TT	35 (32.5)	60 (62.5)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	10 (8.2)	14 (15.8)	1.45	0.53 – 3.85	0.4007	1.27	0.75 – 2.16
	CC/CT	45 (46.8)	92 (90.2)					
XRCC1 DOMINANTE rs1799782	CC	47 (48.5)	95 (93.5)	0.68	0.23 – 2.09	0.4369	0.79	0.44 – 1.40
	CT/TT	8 (6.5)	11 (12.5)					
XRCC1 RECESIVO rs1799782	TT	0 (0.3)	1 (0.7)	--	--	1*	--	--
	CC/CT	55 (54.7)	105 (105.3)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	17 (19.8)	41 (38.2)	0.71	0.33 – 1.49	0.3301	0.79	0.50 – 1.27
	AG/GG	38 (35.2)	65 (67.8)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	10 (9.2)	17 (17.8)	1.16	0.44 – 2.95	0.7298	1.10	0.64 – 1.90
	AA/AG	45 (45.7)	89 (88.2)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	28 (31.1)	63 (59.9)	0.71	0.35 – 1.44	0.3008	0.80	0.52 – 1.22
	GT/TT	27 (23.9)	43 (46.1)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	7 (6.2)	11 (11.8)	1.26	0.39 – 3.82	0.6536	1.16	0.62 – 2.16
	GG/GT	48 (48.9)	95 (94.1)					
GSTP1 DOMINANTE rs1695	AA	28 (28.0)	54 (54.0)	1.00	0.49 – 2.02	0.9967	1.00	0.65 – 1.53
	AG/GG	27 (27.0)	52 (52.0)					
GSTP1 RECESIVO rs1695	GG	4 (6.2)	14 (11.9)	0.52	0.12 – 1.76	0.2571	0.62	0.26 – 1.52
	AA/AG	51 (48.8)	92 (94.2)					
ABC1 DOMINANTE rs1045642	CC	11 (12.0)	24 (23.0)	0.85	0.34 – 2.02	0.7000	0.90	0.52 – 1.55
	CT/TT	44 (43.0)	82 (83.0)					
ABC1 RECESIVO rs1045642	TT	5 (7.9)	18 (15.1)	0.49	0.13 – 1.48	0.1748	0.60	0.27 – 1.34
	CC/CT	50 (47.2)	88 (90.8)					
XRCC1 TREND rs25487	CC (0)	20 (22.6)	46 (43.4)	--	--	0.3135	--	--
	CT (1)	25 (24.2)	46 (46.8)					
	TT (2)	10 (8.2)	14 (15.8)					
XRCC1 TREND rs1799782	CC (0)	47 (48.5)	95 (93.5)	--	--	0.4557	--	--
	CT (1)	8 (6.14)	10 (11.8)					
	TT (2)	0 (0.3)	1 (0.7)					
ERCC1 TREND rs11615	AA (0)	17 (19.8)	41 (38.2)	--	--	0.3762	--	--
	AG (1)	28 (26.0)	48 (50.0)					
	GG (2)	10 (9.2)	17 (17.8)					
ERCC1 TREND rs3212986	GG (0)	28 (31.1)	63 (59.9)	--	--	0.3143	--	--
	GT (1)	20 (17.8)	32 (34.3)					
	TT (0)	7 (6.2)	11 (11.8)					
GSTP1 TREND rs1695	AA (0)	28 (28.0)	54 (54.0)	--	--	0.7412	--	--
	AG (1)	23 (21.8)	38 (40.2)					
	GG (2)	4 (6.2)	14 (11.9)					
ABC1 TREND rs1045642	CC (0)	11 (12.0)	24 (23.0)	--	--	0.6347	--	--
	CT (1)	39 (35.2)	64 (67.8)					
	TT (2)	5 (7.9)	18 (15.1)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		61.7 (57.1 - 65.9)	60.7 (53.7 67.9)	--	--	0.5818	--	--
TAMAÑO TUMOR(CM)		4.5 (3.5- 6.0)	4.5 (3.5- 6.1)	--	--	0.7272	--	--

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	47 (44.2)	14 (16.8)	1.46	0.66 – 3.30	0.3117	1.11	0.92 – 1.34
	HOMBRES	69 (71.7)	30 (27.3)					

HISTOPATOLOGÍA	ADC	105 (105.8)	41 (40.2)	0.70	0.12 – 2.84	0.5943	0.92	0.68 – 1.23
	OTROS	11 (10.2)	3 (3.8)					
ESTADÍO	I-II	31 (31.9)	13 (12.1)	0.87	0.38 – 2.05	0.7212	0.97	0.78 – 1.21
	III-IV	83 (84.1)	31 (31.9)					
ECOG	0	98 (99.0)	38 (38.0)	0.72	0.16 – 2.50	0.7808	0.93	0.71 – 1.21
	1-2	14 (13.0)	4 (5.0)					
DIAGNÓSTICO	CC	85 (82.0)	28 (31.0)	1.56	0.69 – 3.47	0.232	1.14	0.91 – 1.44
	RC	31 (34.0)	16 (13.0)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	51 (47.9)	15 (18.1)	1.51	0.69 – 3.37	0.2572	1.12	0.93 – 1.35
	CT/TT	65 (68.1)	29 (25.9)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	18 (17.4)	6 (6.6)	1.16	0.40 – 3.85	0.7661	1.04	0.81 – 1.34
	CC/CT	98 (98.6)	38 (37.4)					
XRCC1 DOMINANTE rs1799782	CC	104 (102.2)	37 (38.8)	1.63	0.50 – 4.91	0.4115	1.17	0.82 – 1.67
	CT/TT	12 (13.8)	7 (5.2)					
XRCC1 RECESIVO rs1799782	TT	0 (0.7)	1 (0.3)	--	--	0.275*	--	--
	CC/CT	116 (115.3)	43 (43.7)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	45 (42.0)	13 (15.0)	1.51	0.68 – 3.49	0.2773	1.11	0.92 – 1.35
	AG/GG	71 (74.0)	31 (28.0)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	17 (19.6)	10 (7.4)	0.59	0.23 – 1.58	0.2235	0.85	0.62 – 1.15
	AA/AG	99 (96.5)	34 (36.5)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	68 (66.0)	23 (25.0)	1.29	0.60 – 2.75	0.4691	1.07	0.88 – 1.31
	GT/TT	48 (50.0)	21 (18.0)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	12 (13.0)	6 (5.0)	0.73	0.23 – 2.55	0.5801*	0.91	0.65 – 1.28
	GG/GT	104 (103)	38 (39.0)					
GSTP1 DOMINANTE rs1695	AA	59 (58.7)	22 (22.3)	1.03	0.48 – 2.20	1*	1.01	0.83 – 1.22
	AG/GG	57 (57.3)	22 (21.7)					
GSTP1 RECESIVO rs1695	GG	15 (13.0)	3 (5.0)	2.02	0.53 – 11.50	0.4024*	1.17	0.93 – 1.48
	AA/AG	101 (103.0)	41 (39.0)					
ABC1 DOMINANTE rs1045642	CC	27 (25.3)	8 (9.7)	1.36	0.54 – 3.81	0.4864	1.08	0.88 – 1.34
	CT/TT	89 (90.7)	36 (34.3)					
ABC1 RECESIVO rs1045642	TT	16 (16.7)	7 (6.3)	0.84	0.30 – 2.65	0.8017	0.95	0.71 – 1.27
	CC/CT	100 (99.3)	37 (37.7)					
XRCC1 TREND rs25487	CC (0)	51 (47.9)	15 (18.1)	--	--	0.8991	--	--
	CT (1)	47 (50.8)	23 (19.2)					
	TT (2)	18 (17.4)	6 (6.6)					
XRCC1 TREND rs1799782	CC (0)	104 (102.2)	37 (38.8)	--	--	0.1834	--	--
	CT (1)	12 (13.0)	6 (5.0)					
	TT (2)	116 (115.3)	43 (43.7)					
ERCC1 TREND rs11615	AA (0)	45 (42.0)	13 (15.0)	--	--	0.1739	--	--
	AG (1)	54 (54.4)	21 (21.6)					
	GG (2)	17 (19.6)	10 (7.4)					
ERCC1 TREND rs3212986	GG (0)	68 (66.0)	23 (25.0)	--	--	0.438	--	--
	GT (1)	36 (37.0)	15 (14.0)					
	TT (0)	12 (13.0)	6 (5.0)					
GSTP1 TREND rs1695	AA (0)	59 (58.7)	22 (22.3)	--	--	0.8092	--	--
	AG (1)	42 (44.2)	19 (17.8)					
	GG (2)	15 (13.0)	3 (5.0)					
ABC1 TREND rs1045642	CC (0)	27 (25.3)	8 (9.7)	--	--	0.493	--	--
	CT (1)	73 (73.9)	29 (28.0)					
	TT (2)	16 (16.7)	7 (6.3)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					

EDAD (AÑOS)		60.5 (55.8 – 66.1)	63.7 (55.5 – 68.3)	--	--	0.208	--	--
TAMAÑO TUMOR(CM)		4.5 (3.5 – 6.3)	4.8 (3.5 – 6.0)	--	--	0.5712	--	--
REACCIÓN INFUSIONAL								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	18 (13.7)	43 (47.3)	1.88	0.82 – 4.27	0.09564	1.62	0.92 – 2.87
	HOMBRES	18 (22.3)	81(76.7)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	33 (32.8)	113 (113.2)	1.07	0.26 – 6.32	0.9199	1.05	0.37 – 3.01
	OTROS	3 (3.2)	11 (10.8)					
ESTADÍO	I-II	8 (9.9)	36 (34.1)	0.70	0.25 – 1.77	0.4205	0.75	0.37 – 1.52
	III-IV	28 (26.1)	88 (89.9)					
ECOG	0	32 (30.9)	105 (106.1)	1.52	0.39 – 8.70	0.7651*	1.40	0.48 – 4.11
	1-2	3 (4.1)	15 (13.9)					
DIAGNÓSTICO	CC	27 (25.4)	86 (87.6)	1.32	0.54 – 3.51	0.5127	1.25	0.64 – 2.45
	RC	9 (10.6)	38 (36.4)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	51 (47.9)	15 (18.1)	1.51	0.70 – 3.38	0.2572	1.12	0.93 – 1.35
	CT/TT	65 (68.1)	29 (25.9)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	18 (17.4)	6 (6.6)	1.16	0.40 – 3.85	0.7661	1.04	0.81 – 1.34
	CC/CT	98 (98.6)	38 (37.4)					
XRCC1 DOMINANTE rs1799782	CC	104 (102.2)	37 (38.8)	1.64	0.50 – 4.91	0.3313	1.17	0.82 – 1.67
	CT/TT	12 (13.8)	7 (5.2)					
XRCC1 RECESIVO rs1799782	TT	0 (0.7)	1 (0.3)	--	--	0.275	--	--
	CC/CT	116 (115.2)	43 (43.7)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	45 (42.1)	13 (15.9)	1.50	0.68 – 3.49	0.2773	1.23	0.89 – 1.70
	AG/GG	71 (73.9)	31 (28.1)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	17 (19.5)	10 (7.5)	0.58	0.23 – 1.58	0.2235	0.85	0.62 – 1.15
	AA/AG	99 (96.5)	34 (36.5)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	68 (65.9)	23 (25.1)	1.29	0.60 – 2.75	0.4691	1.07	0.88 – 1.31
	GT/TT	48 (50.0)	21 (19.0)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	12 (13.0)	6 (5.0)	0.73	0.24 – 2.56	0.5801*	0.91	0.65 – 1.28
	GG/GT	104 (103.0)	38 (39.0)					
GSTP1 DOMINANTE rs1695	AA	59 (58.7)	22 (22.3)	1.03	0.49 – 2.20	0.9224	1.01	0.83 – 1.22
	AG/GG	57 (57.3)	22 (21.3)					
GSTP1 RECESIVO rs1695	GG	15 (13.0)	3 (5.0)	2.02	0.53 – 11.47	0.4024*	1.17	0.93 – 1.48
	AA/AG	101 (103.0)	41 (40.0)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	27 (25.34)	8 (9.6)	1.36	0.54 – 3.80	0.4864	1.08	0.88 – 1.34
	CT/TT	89 (90.6)	36 (34.4)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	16 (16.7)	7 (6.3)	0.85	0.30 – 2.65	0.7334	0.95	0.71 – 1.27
	CC/CT	100 (99.3)	37 (37.7)					
XRCC1 rs25487 TREND	CC (0)	51 (47.9)	15 (18.1)	--	--	0.8991	--	--
	CT (1)	47 (50.8)	23 (19.2)					
	TT (2)	18 (17.4)	6 (6.6)					
XRCC1 rs1799782 TREND	CC (0)	104 (102.2)	37 (38.8)	--	--	0.1834	--	--
	CT (1)	12 (13.0)	6 (5.0)					
	TT (2)	0 (0.7)	1 (0.3)					
ERCC1 rs11615 TREND	AA (0)	45 (42.1)	13 (15.9)	--	--	0.8206	--	--
	AG (1)	54 (54.4)	21 (20.6)					
	GG (2)	17 (19.5)	10 (7.5)					
ERCC1 rs3212986 TREND	GG (0)	68 (65.9)	23 (25.1)	--	--	0.8843	--	--
	GT (1)	36 (37.0)	15 (14.0)					
	TT (0)	12 (13.0)	6 (5.0)					

GSTP1 TREND rs1695	AA (0)	59 (58.7)	22 (22.3)	--	--	0.2282	--	--
	AG (1)	42 (44.2)	19 (16.8)					
	GG (2)	15 (13.0)	3 (5.0)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	27 (25.34)	8 (9.6)	--	--	0.2348	--	--
	CT (1)	73 (73.9)	29 (28.1)					
	TT (2)	16 (16.7)	7 (6.3)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		60.5 (54.6 – 66.5)	61.3 (56.4 – 67.8)	--	--	0.6828	--	--
TAMAÑO TUMOR(CM)		5.0 (3.6 – 7.5)	4.5 (3.5 – 6.0)	--	--	0.1366	--	--

TOXICIDAD NEUROLÓGICA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	55 (55.7)	6 (7.3)	1.38	0.46 – 4.70	0.5314	1.04	0.93 – 1.16
	HOMBRES	86 (87.3)	13 (11.7)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	131 (128.7)	15 (17.3)	3.45	0.70 – 14.00	0.0659	1.26	0.90 – 1.76
	OTROS	10 (12.4)	4 (1.6)					
ESTADÍO	I-II	39 (38.8)	5 (5.2)	1.07	0.33 – 4.05	0.902	1.01	0.89 – 1.14
	III-IV	102 (102.3)	14 (13.7)					
ECOG	0	123 (121.1)	14 (15.9)	2.50	0.52 – 9.53	0.2301	1.15	0.90 – 1.49
	1-2	14 (15.9)	4 (2.1)					
DIAGNÓSTICO	CC	100 (99.6)	13 (13.4)	1.12	0.32 – 3.44	0.8222	1.01	0.89 – 1.15
	RC	41 (41.4)	6 (5.6)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	59 (58.2)	7 (7.8)	1.23	0.41 – 3.92	0.6776	1.02	0.91 – 1.15
	CT/TT	82 (82.8)	12 (11.2)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	21 (21.2)	3 (2.8)	0.93	0.23 – 5.43	0.9182	0.99	0.84 – 1.17
	CC/CT	120 (119.8)	16 (2.8)					
XRCC1 DOMINANTE rs1799782	CC	123 (124.3)	18 (16.7)	0.38	0.01 – 2.73	0.4746*	0.92	0.81 – 1.04
	CT/TT	18 (16.7)	1 (2.3)					
XRCC1 RECESIVO rs1799782	TT	1 (0.9)	0 (0.1)	--	--	1*	1.14	1.07 – 1.20
	CC/CT	140 (140.2)	19 (18.8)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	49 (51.2)	9 (6.8)	0.59	0.20 – 1.77	0.2829	0.94	0.82 – 1.06
	AG/GG	92 (89.9)	10 (12.1)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	26 (23.8)	1 (3.2)	4.05	0.58 -175.86	0.202*	1.11	1.01 – 1.23
	AA/AG	115 (117.2)	18 (15.8)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	79 (80.2)	12 (10.8)	0.74	0.23 – 2.20	0.5558	0.97	0.86 – 1.08
	GT/TT	62 (60.8)	7 (8.2)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	15 (15.8)	3 (2.2)	0.63	0.15 – 3.80	0.452*	0.94	0.76 -1.16
	GG/GT	126 (125.1)	16 (16.9)					
GSTP1 DOMINANTE rs1695	AA	73 (71.4)	8 (9.6)	1.47	0.50 – 4.50	0.4288	1.05	0.93 – 1.17
	AG/GG	68 (69.6)	11 (9.4)					
GSTP1 RECESIVO rs1695	GG	15 (15.8)	3 (2.2)	0.63	0.15 – 3.80	0.452*	0.94	0.76 – 1.17
	AA/AG	126 (125.1)	16 (16.8)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	33 (30.8)	2 (4.2)	2.58	0.56 – 24.23	0.2513	1.09	0.98 – 1.21
	CT/TT	108 (110.2)	17 (14.8)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	20 (20.3)	3 (2.7)	0.88	0.22 – 5.15	0.739*	0.98	0.83 – 1.17
	CC/CT	121 (120.7)	16 (16.3)					
XRCC1 TREND rs25487	CC (0)	59 (58.2)	7 (7.8)	--	--	0.7152	--	--
	CT (1)	61 (61.7)	9 (8.3)					
	TT (2)	21 (21.2)	3 (2.8)					
XRCC1 TREND rs1799782	CC (0)	123 (124.3)	18 (16.7)	--	--	0.7152	--	--
	CT (1)	17 (15.8)	1 (2.2)					

	TT (2)	21 (21.2)	3 (2.8)						
ERCC1 rs11615	TREND	AA (0)	49 (51.2)	9 (6.8)	--	--	0.1473	--	--
		AG (1)	66 (66.1)	9 (8.9)					
		GG (2)	26 (23.8)	1 (3.2)					
ERCC1 rs3212986	TREND	GG (0)	79 (80.2)	12 (10.8)	--	--	0.7452	--	--
		GT (1)	47 (44.9)	4 (6.1)					
		TT (0)	15 (15.8)	3 (2.2)					
GSTP1 TREND rs1695		AA (0)	15 (15.8)	3 (2.2)	--	--	0.3851	--	--
		AG (1)	53 (53.8)	8 (7.2)					
		GG (2)	73 (71.4)	8 (9.6)					
ABC1 TREND rs1045642		CC (0)	33 (30.8)	2 (4.2)	--	--	0.3105	--	--
		CT (1)	88 (89.9)	14 (12.1)					
		TT (2)	20 (20.3)	3 (2.7)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>						
EDAD (AÑOS)		60.9 (55.1 – 66.2)	64.3 (57.4 – 70.2)	--	--	0.1355	--	--	
TAMAÑO TUMOR(CM)		5.0 (3.6 – 7.5)	4.5 (3.5 – 6.0)	--	--	0.9653	--	--	

TOXICIDAD RESPIRATORIA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	10 (5.8)	51 (55.3)	3.65	1.07 – 14.40	0.01681†	3.25	1.16 – 9.05
	HOMBRES	5 (9.3)	94 (89.7)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	12 (13.7)	134 (132.3)	0.33	0.07 – 2.10	0.1289*	0.38	1.12 – 1.20
	OTROS	3 (1.3)	11 (12.7)					
ESTADÍO	I-II	5 (4.1)	39 (39.9)	1.35	0.34 – 4.69	0.5585*	1.32	0.48 – 3.64
	III-IV	10 (10.8)	106 (105.2)					
ECOG	0	14 (13.2)	123 (123.8)	1.92	0.26 – 86.54	0.5292*	1.84	0.26 – 13.17
	1-2	1 (1.7)	17 (16.3)					
DIAGNÓSTICO	CC	10 (10.6)	103 (102.4)	0.81	0.23 – 3.23	0.7685*	0.83	0.30 – 2.30
	RC	5 (4.4)	42 (42.6)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	5 (6.2)	61 (59.8)	0.69	0.17 – 2.53	0.5129	0.71	0.26 – 1.99
	CT/TT	10 (8.8)	84 (85.2)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	2 (2.2)	22 (21.3)	0.86	0.09 – 4.23	1*	0.87	0.21 – 3.62
	CC/CT	13 (12.7)	123 (123.3)					
XRCC1 DOMINANTE rs1799782	CC	14 (13.2)	127 (127.8)	1.97	0.27 – 88.47	1*	1.89	0.26 – 13.55
	CT/TT	1 (1.8)	18 (17.2)					
XRCC1 RECESIVO rs1799782	TT	0 (0.1)	1 (0.9)	--	--	1*	--	--
	CC/CT	15 (14.9)	144 (139.1)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	4 (5.4)	54 (52.6)	0.61	0.13 – 2.20	0.4173	0.64	0.21 – 1.92
	AG/GG	11 (9.6)	91 (92.4)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	4 (2.5)	23 (24.5)	1.92	0.41 – 7.23	0.2854*	1.79	0.62 – 5.21
	AA/AG	11 (12.5)	122 (120.5)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	9 (8.5)	82 (82.5)	1.15	0.34 – 4.15	0.7974*	1.14	0.42 – 3.04
	GT/TT	6 (6.5)	63 (62.5)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	4 (1.7)	14 (16.3)	3.36	0.69 -13.5	0.04715†	2.87	1.02 – 8.07
	GG/GT	11 (13.3)	131 (128.7)					
GSTP1 DOMINANTE rs1695	AA	3 (7.6)	78 (73.4)	0.21	0.03 – 0.85	0.0127†	0.24	0.07 – 0.83
	AG/GG	12 (7.4)	67 (71.6)					
GSTP1 RECESIVO rs1695	GG	5 (1.7)	13 (16.3)	5.00	1.16 – 19.30	0.01503†	3.94	1.52 – 10.25
	AA/AG	10 (13.3)	132 (128.7)					
ABC1 DOMINANTE	CC	3 (3.3)	32 (31.7)	0.88	0.15 – 3.56	1*	0.89	0.27 – 2.99



rs1045642	CT/TT	12 (11.7)	113 (113.3)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	2 (2.2)	21 (20.8)	0.90	0.09 – 4.48	1*	0.92	0.22 – 3.80
	CC/CT	13 (12.8)	124 (124.2)					
XRCC1 rs25487	TREND	CC (0)	5 (6.2)	--	--	0.6622	--	--
	CT (1)	8 (6.6)	62 (63.4)					
	TT (2)	2 (2.2)	22 (21.3)					
XRCC1 rs1799782	TREND	CC (0)	14 (13.2)	--	--	0.5139	--	--
	CT (1)	1 (1.7)	17 (16.3)					
	TT (2)	0 (0.1)	1 (0.9)					
ERCC1 rs11615	TREND	AA (0)	4 (5.4)	--	--	0.2789	--	--
	AG (1)	7 (7.0)	68 (68.0)					
	GG (2)	4 (2.5)	23 (24.5)					
ERCC1 rs3212986	TREND	GG (0)	9 (8.5)	--	--	0.7608	--	--
	GT (1)	2 (4.8)	49 (46.2)					
	TT (0)	4 (1.7)	14 (16.3)					
GSTP1 TREND rs1695	TREND	AA (0)	3 (7.6)	--	--	0.003047†	--	--
	AG (1)	7 (5.7)	54 (55.8)					
	GG (2)	5 (1.7)	13 (16.3)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	3 (3.3)	32 (31.7)	--	--	--	--	--
ABCB1 TREND rs1045642	CT (1)	10 (9.5)	92 (92.5)	--	--	0.9507	--	--
	TT (2)	2 (2.2)	21 (20.8)					
		SÍ [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	NO [P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]					
EDAD (AÑOS)		60.9 (55.1 – 66.2)	64.6 (57.6 – 70.2)	--	--	0.02921†	--	--
TAMAÑO TUMOR(CM)		4.5 (3.5 – 6.1)	4.7 (3.8 – 5.8)	--	--	0.5576	--	--

ASTENIA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	24 (24.8)	37 (36.2)	0.91	0.45 – 1.85	0.7957	0.95	0.64 – 1.40
	HOMBRES	41 (40.2)	58 (58.8)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	61 (59.3)	85 (86.7)	1.78	0.49 – 8.18	0.3364	1.46	0.62 – 3.42
	OTROS	4 (5.7)	10 (8.3)					
ESTADÍO	I-II	17 (17.9)	27 (26.1)	0.89	0.40 – 1.92	0.7524	0.58	0.23 – 1.49
	III-IV	48 (47.1)	68 (68.9)					
ECOG	0	57 (54.8)	80 (82.2)	1.84	0.57 – 7.00	0.2602	1.50	0.69 – 3.24
	1-2	5 (7.2)	13 (10.2)					
DIAGNÓSTICO	CC	51 (45.9)	62 (67.1)	1.93	0.89 – 4.35	0.07184	1.52	0.93 – 2.46
	RC	14 (19.1)	33 (27.9)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	25 (26.8)	41 (39.1)	0.82	0.41 – 1.64	0.5534	0.89	0.60 – 1.31
	CT/TT	40 (38.2)	54 (55.8)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	13 (9.7)	11 (14.3)	1.90	0.72 – 5.07	0.1429	1.42	0.93 – 2.17
	CC/CT	52 (55.3)	84 (80.7)					
XRCC1 DOMINANTE rs1799782	CC	59 (57.3)	82 (83.7)	1.55	0.51 – 5.29	0.3924	1.33	0.66 – 2.64
	CT/TT	6 (7.7)	13 (11.3)					
XRCC1 RECESIVO rs1799782	TT	0 (0.4)	1 (0.6)	--	--	1*	--	--
	CC/CT	65 (64.6)	94 (94.4)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	25 (23.6)	33 (34.4)	1.18	0.58 – 2.37	0.6303	1.10	0.75 – 1.61
	AG/GG	40 (41.4)	62 (60.6)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	17 (11.0)	10 (16.3)	2.99	1.18 – 7.93	0.009538†	1.74	1.21 – 2.52
	AA/AG	48 (54.0)	85 (79.0)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	38 (37.0)	53 (54.0)	1.11	0.51 – 2.22	0.7375	1.07	0.73 – 1.56
	GT/TT	27 (28.0)	42 (41.0)					

ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	11 (7.3)	7 (10.7)	2.54	0.84 – 8.24	0.06031	1.61	1.05 – 2.46
	GG/GT	54 (57.7)	88 (84.3)					
GSTP1 DOMINANTE rs1695	AA	32 (32.9)	49 (48.1)	0.91	0.46 – 1.79	0.7705	0.95	0.65 – 1.38
	AG/GG	33 (32.1)	46 (46.9)					
GSTP1 RECESIVO rs1695	GG	5 (7.3)	13 (10.7)	0.53	0.14 – 1.69	0.2388	0.66	0.30 – 1.42
	AA/AG	60 (57.7)	82 (84.3)					
ABC1 DOMINANTE rs1045642	CC	15 (14.2)	20 (20.8)	1.12	0.48 – 2.56	0.761	1.07	0.69 – 1.66
	CT/TT	50 (50.8)	75 (74.2)					
ABC1 RECESIVO rs1045642	TT	8 (9.3)	15 (13.7)	0.75	0.26 – 2.03	0.5375	0.90	0.50 – 1.65
	CC/CT	50 (55.7)	80 (81.3)					
XRCC1 rs25487	TREND	CC (0)	25 (26.8)	--	--	0.2971	--	--
		CT (1)	27 (28.4)					
		TT (2)	13 (9.7)					
XRCC1 rs1799782	TREND	CC (0)	59 (57.3)	--	--	0.3855	--	--
		CT (1)	6 (7.3)					
		TT (2)	0 (0.4)					
ERCC1 rs11615	TREND	AA (0)	25 (23.6)	--	--	0.424	--	--
		AG (1)	23 (30.5)					
ERCC1 rs3212986	TREND	GG (2)	17 (11.0)	--	--	0.424	--	--
		GG (0)	38 (37.0)					
		GT (1)	16 (20.7)					
		TT (0)	11 (7.3)					
GSTP1 TREND rs1695	TREND	AA (0)	32 (32.9)	--	--	0.9187	--	--
		AG (1)	28 (24.8)					
		GG (2)	5 (7.3)					
ABC1 TREND rs1045642	TREND	CC (0)	15 (14.2)	--	--	0.5768	--	--
		CT (1)	42 (41.4)					
		TT (2)	8 (9.3)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		62.9 (58.0 – 67.7)	59.7 (54.4 – 66.5)	--	--	0.1196	--	--
TAMAÑO TUMOR(CM)		5.0 (3.5 – 7.1)	4.5 (3.3 – 6.0)	--	--	0.2495	--	--

P<sub>50</sub>: percentil 50; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-value; ADC: adenocarcinoma; CC: cáncer de colon; CR: cáncer de recto; \*Test exacto de Fisher; †Nivel de significancia alcanzado

Tabla 10-8. Asociación entre reacciones de toxicidad experimentadas por los pacientes que incluían Irinotecán en la segunda línea de tratamiento y las variables genéticas y clínico-patológicas estudiadas.

TOXICIDAD GRADO 3-4								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	4 (5.5)	19 (17.5)	0.52	0.10 – 2.25	0.3225	0.60	0.21 – 1.71
	HOMBRES	9 (7.5)	22 (23.5)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	11 (11.3)	36 (36.7)	0.76	0.10 – 9.13	1*	0.82	0.23 – 2.95
	OTROS	2 (1.7)	5 (5.3)					
ESTADÍO	I-II	0 (2.0)	8 (6.0)	--	--	1*	--	--
	III-IV	13 (11.0)	33 (35.0)					
ECOG	0	9 (8.8)	32 (32.2)	1.12	0.17 – 12.70	0.893	1.10	0.26 – 4.31
	1-2	2 (2.2)	8 (7.8)					
DIAGNÓSTICO	CC	10 (9.6)	30 (30.4)	1.21	0.25 – 8.20	1*	1.17	0.37 – 3.64
	RC	3 (3.4)	11 (10.6)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	5 (6.0)	20 (19.0)	0.66	0.14 – 2.76	0.5156	0.73	0.27 – 1.93
	CT/TT	8 (7.0)	21 (22.0)					

XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	4 (2.0)	4 (6.0)	3.98	0.62 – 26.10	0.0842	2.44	0.99 – 6.04
	CC/CT	9 (11.0)	35 (35.0)					
XRCC1 rs1799782	CC	12 (10.6)	32 (33.4)	3.31	0.38 – 159.95	0.4199*	0.29	0.04 – 2.01
	CT	1 (2.4)	9 (7.6)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	7 (4.8)	13 (15.2)	2.46	0.58 – 10.94	0.1936*	1.98	0.77 – 5.08
	AG/GG	6 (8.2)	28 (25.8)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	0 (1.4)	6 (4.6)	--	--	0.317*	--	--
	AA/AG	13 (11.6)	35 (36.4)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	7 (7.5)	24 (23.5)	0.82	0.19 – 3.57	1*	0.87	0.34 – 2.23
	GT/TT	6 (5.5)	17 (17.5)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	1 (0.7)	2 (2.3)	1.60	0.03 – 33.50	1*	1.42	0.27 – 7.56
	GG/GT	12 (12.3)	39 (38.7)					
ABC1 DOMINANTE rs1045642	CC	2 (3.1)	11 (9.9)	0.50	0.04 – 2.90	0.4846*	0.57	0.15 – 2.26
	CT/TT	11 (9.9)	30 (31.1)					
ABC1 RECESIVO rs1045642	TT	2 (2.4)	8 (7.6)	0.75	0.06 – 4.66	1*	0.80	0.21 – 3.06
	CC/CT	11 (10.6)	33 (33.4)					
XRCC1 TREND rs25487	CC (0)	5 (6.0)	20 (19.0)	--	--	0.2417	--	--
	CT (1)	4 (5.0)	17 (16.0)					
	TT (2)	4 (2.0)	4 (6.0)					
ERCC1 TREND rs11615	AA (0)	7 (4.8)	13 (15.2)	--	--	0.0761	--	--
	AG (1)	6 (6.7)	22 (21.3)					
	GG (2)	0 (1.4)	6 (4.6)					
ERCC1 TREND rs3212986	GG (0)	7 (7.5)	24 (23.5)	--	--	0.7365	--	--
	GT (1)	5 (4.8)	15 (15.2)					
	TT (0)	1 (0.7)	2 (2.3)					
ABC1 TREND rs1045642	CC (0)	2 (3.1)	11 (9.9)	--	--	0.7158	--	--
	CT (1)	9 (7.5)	22 (23.5)					
	TT (2)	2 (2.4)	8 (7.6)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		65.8 (60.8 – 68.5)	58.4 (50.8 – 73.0)	--	--	0.3459	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		5.5 (4.0 – 7.5)	4.5 (3.0 – 5.5)	--	--	0.1032	--	--

MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	14 (15.2)	9 (7.8)	0.67	0.18 – 2.45	0.4867*	0.87	0.58 – 1.30
	HOMBRES	21 (19.8)	9 (10.2)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	31 (30.4)	15 (15.6)	1.54	0.20 – 10.40	0.6778*	1.18	0.60 – 2.31
	OTROS	4 (4.6)	3 (2.4)					
ESTADÍO	I-II	7 (5.3)	1 (2.7)	4.16	0.47 – 15.28	0.1642	1.41	0.99 – 1.99
	III-IV	28 (29.7)	17 (15.3)					
ECOG	0	25 (26.5)	16 (14.5)	0.39	0.04 – 2.36	0.259	1.22	0.71 – 2.11
	1-2	8 (6.5)	8 (2.4)					
DIAGNÓSTICO	CC	25 (25.7)	14 (13.3)	0.72	0.13 – 3.11	0.7483*	0.90	0.60 – 1.35
	RC	10 (9.3)	4 (4.7)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	15 (16.5)	10 (8.5)	0.60	0.16 – 2.18	0.3805	0.87	0.58 – 1.30
	CT/TT	20 (18.5)	9 (9.5)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	8 (5.3)	0 (2.7)	--	--	0.04032	1.67	1.31 – 2.12
	CC/CT	27 (29.7)	18 (15.3)					
XRCC1 rs1799782	CC	29 (28.4)	14 (14.6)	1.37	0.24 – 6.93	0.7186	1.12	0.65 – 1.94
	CT	6 (6.6)	4 (3.4)					
ERCC1 DOMINANTE	AA	14 (12.6)	5 (6.5)	1.71	0.44 – 7.58	0.5467	1.19	0.82 – 1.74

rs11615	AG/GG	21 (22.5)	13 (11.5)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	2 (4.0)	4 (2.0)	0.22	0.02 – 1.73	0.1639*	0.47	0.15 – 1.49
	AA/AG	33 (31.0)	14 (16.0)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	22 (19.8)	8 (10.2)	2.08	0.57 – 7.88	0.2002	1.30	0.85 – 1.97
	GT/TT	13 (15.2)	10 (7.8)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	1 (2.0)	2 (1.0)	0.24	0.01 – 4.97	0.2634*	0.49	0.10 – 2.46
	GG/GT	34 (33.0)	16 (17.0)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	8 (8.6)	5 (4.4)	0.77	0.18 – 3.63	0.7432	0.68	0.44 – 1.07
	CT/TT	27 (26.4)	3 (13.6)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	7 (5.9)	2 (3.1)	1.98	0.32 – 21.7	0.4144	1.22	0.81 – 1.85
	CC/CT	28 (29.1)	16 (14.9)					
XRCC1 TREND rs1799782	CC (0)	15 (16.5)	10 (8.5)	--	--	0.1424	--	--
	CT (1)	12 (13.2)	8 (6.8)					
	TT (2)	8 (5.3)	0 (2.7)					
ERCC1 TREND rs11615	AA (0)	14 (12.5)	5 (6.5)	--	--	0.2095	--	--
	AG (1)	19 (18.5)	9 (9.5)					
	GG (2)	2 (4.0)	4 (2.0)					
ERCC1 TREND rs3212986	GG (0)	22 (19.8)	8 (10.2)	--	--	0.1596	--	--
	GT (1)	12 (13.2)	8 (6.8)					
	TT (0)	1 (2.0)	2 (1.0)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	8 (8.6)	5 (4.4)	--	--	0.4764	--	--
	CT (1)	20 (20.5)	11 (10.5)					
	TT (2)	7 (5.9)	2 (3.1)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		63.3 (55.6 – 71.7)	56.7 (45.3 – 71.6)	--	--	0.2831	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.8 (3.0 – 6.0)	4.2 (3.4 – 5.1)	--	--	0.5566	--	--

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	4 (5.3)	16 (14.7)	0.56	0.11 – 2.50	0.3899	0.64	0.23 – 1.81
	HOMBRES	9 (7.7)	20 (21.3)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	13 (11.1)	29 (30.9)	--	--	0.1668*	--	--
	OTROS	0 (1.9)	7 (5.1)					
ESTADÍO	I-II	1 (1.6)	5 (4.4)	0.52	0.01 – 5.42	1*	0.60	0.09 – 3.81
	III-IV	12 (11.4)	31 (31.6)					
ECOG	0	9 (8.9)	29 (29.1)	1.08	0.16 – 12.53	1*	1.07	0.28 – 4.11
	1-2	2 (2.1)	7 (6.9)					
DIAGNÓSTICO	CC	9 (10.1)	29 (27.9)	0.55	0.10 – 3.16	0.4509	0.65	0.25 – 1.71
	RC	4 (2.9)	7 (8.8)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	4 (6.4)	20 (17.7)	0.36	0.07 – 1.60	0.1254	0.46	0.16 – 1.30
	CT/TT	9 (6.7)	16 (18.4)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	2 (2.1)	6 (5.9)	0.91	0.07 – 6.18	1*	0.93	0.25 – 3.43
	CC/CT	11 (10.9)	30 (30.1)					
XRCC1 rs1799782	CC	8 (10.3)	31 (28.7)	0.27	0.04 – 1.46	0.1039*	0.41	0.17 – 0.98
	CT	5 (2.7)	5 (7.3)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	5 (5.0)	14 (14.0)	0.98	0.21 – 4.27	0.9784	0.99	0.38 – 2.57
	AG/GG	8 (8.0)	22 (22.0)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	0 (1.6)	6 (4.4)	--	--	0.1749*	--	--
	AA/AG	13 (11.4)	30 (31.6)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	8 (7.7)	21 (21.3)	1.14	0.26 – 5.36	1*	1.10	0.42 – 2.86
	GT/TT	5 (5.3)	15 (14.7)					

ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	0 (0.8)	3 (2.2)	--	--	0.5555*	--	--
	GG/GT	13 (12.2)	33 (33.8)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	5 (2.9)	6 (8.1)	3.04	0.57 – 15.9	0.1327*	2.16	0.88 – 5.28
	CT/TT	8 (10.9)	30 (27.9)					
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	1 (2.6)	9 (7.4)	0.26	0.00 – 2.23	0.2528*	0.33	0.05 – 2.21
	CC/CT	12 (10.4)	27 (28.6)					
XRCC1 TREND rs25487	CC (0)	4 (6.4)	20 (17.7)	--	--	0.2497	--	--
	CT (1)	7 (4.5)	10 (12.5)					
	TT (2)	2 (2.1)	6 (5.9)					
ERCC1 TREND rs11615	AA (0)	5 (5.0)	14 (14.0)	--	--	0.7757	--	--
	AG (1)	8 (6.4)	16 (17.6)					
	GG (2)	0 (1.6)	6 (4.4)					
ERCC1 TREND rs3212986	GG (0)	8 (7.7)	21 (21.3)	--	--	0.7048	--	--
	GT (1)	5 (4.5)	12 (12.5)					
	TT (0)	0 (0.8)	3 (2.2)					
ABCB1 TREND rs1045642	CC (0)	5 (2.9)	6 (8.1)	--	--	0.06919	--	--
	CT (1)	7 (7.4)	21 (20.6)					
	TT (2)	1 (2.6)	9 (7.4)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>					
EDAD (AÑOS)		63.5 (58.1 – 68.5)	58.4 (51.5 – 72.9)	--	--	0.5088	--	--
TAMAÑO TUMOR (CM)		5.0 (3.4 – 6.0)	4.5 (3.4 – 5.5)	--	--	0.7255	--	--

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	13 (14.3)	7 (5.7)	0.60	0.14 – 2.50	0.4081	0.86	0.59 – 1.25
	HOMBRES	22 (20.7)	7 (8.3)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	30 (30.0)	12 (12.0)	1.00	0.08 – 7.22	1*	1.00	0.60 – 1.66
	OTROS	5 (5.0)	2 (2.0)					
ESTADÍO	I-II	3 (5.0)	4 (2.0)	0.24	0.03 – 1.69	0.0914*	0.56	0.24 – 1.35
	III-IV	32 (30.0)	10 (12.0)					
ECOG	0	28 (26.7)	10 (11.3)	2.20	0.36 – 12.69	0.4188*	1.33	0.72 – 2.45
	1-2	5 (6.3)	4 (2.7)					
DIAGNÓSTICO	CC	28 (27.1)	10 (10.9)	1.58	0.28 – 7.99	0.706*	1.16	0.71 – 1.88
	RC	7 (7.9)	4 (3.1)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	15 (17.1)	9 (6.9)	0.42	0.09 – 1.76	0.1752	0.78	0.54 – 1.13
	CT/TT	20 (17.9)	5 (7.1)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	7 (5.7)	1 (2.3)	3.19	0.35 – 157.44	0.4105*	1.28	0.92 – 1.79
	CC/CT	28 (29.3)	13 (11.7)					
XRCC1 rs1799782	CC	29 (27.9)	10 (11.1)	1.90	0.33 – 10.14	0.4415*	1.24	0.72 – 2.12
	CT/TT	6 (7.1)	4 (2.9)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	12 (12.9)	6 (5.1)	0.70	0.16 – 3.06	0.5739	0.90	0.61 – 1.32
	AG/GG	23 (22.1)	8 (8.9)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	3 (4.3)	3 (1.7)	0.35	0.04 – 3.02	0.3343*	0.67	0.30 – 1.52
	AA/AG	32 (30.7)	11 (12.3)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	19 (20.0)	9 (8.0)	0.66	0.14 – 2.77	0.5228	0.89	0.63 – 1.26
	GT/TT	16 (15.0)	5 (6.0)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	2 (2.1)	1 (0.9)	0.79	0.04 – 50.02	1*	0.93	0.41 – 2.11
	GG/GT	33 (32.9)	13 (13.1)					
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	8 (7.9)	3 (3.1)	1.08	0.20 – 7.52	1*	1.02	0.68 – 1.55
	CT/TT	27 (27.1)	11 (10.9)					
ABCB1 RECESIVO	TT	6 (6.4)	3 (2.6)	0.76	0.13 – 5.53	0.7021*	0.92	0.56 – 1.52

rs1045642	CC/CT	29 (28.6)	11 (11.4)						
XRCC1 rs25487	TREND	CC (0)	15 (17.1)	9 (6.9)	--	--	0.15	--	--
		CT (1)	13 (12.1)	4 (4.9)					
		TT (2)	28 (29.3)	13 (11.7)					
ERCC1 rs11615	TREND	AA (0)	12 (12.9)	6 (5.1)	--	--	0.9613	--	--
		AG (1)	20 (17.9)	5 (7.1)					
		GG (2)	3 (4.3)	3 (1.7)					
ERCC1 rs3212986	TREND	GG (0)	19 (20.0)	9 (8.0)	--	--	0.5949	--	--
		GT (1)	14 (12.9)	4 (5.1)					
		TT (0)	2 (2.1)	1 (0.9)					
ABCB1 TREND rs1045642	TREND	CC (0)	8 (7.9)	3 (3.1)	--	--	0.7919	--	--
		CT (1)	21 (20.7)	8 (8.3)					
		TT (2)	6 (6.4)	3 (2.6)					
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>						
EDAD (AÑOS)		61.0 (54.2 – 70.5)	59.7 (51.3 – 71.8)	--	--	0.8184	--	--	
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.5 (3.2 – 5.5)	4.5 (4.0 – 6.0)	--	--	0.478	--	--	

TOXICIDAD NEUROLÓGICA									
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)	
		N (%)	N (%)						
SEXO	MUJERES	1 (2.5)	19 (17.5)	0.25	0.00 – 2.50	0.3787*	0.28	0.04 – 2.22	
	HOMBRES	5 (3.5)	23 (24.5)						
HISTOPATOLOGÍA	ADC	6 (5.1)	35 (35.9)	--	--	0.5725*	--	--	
	OTROS	0 (0.9)	7 (6.1)						
ESTADÍO	I-II	0 (0.7)	6 (5.3)	--	--	1*	--	--	
	III-IV	6 (5.3)	36 (36.7)						
ECOG	0	5 (4.0)	33 (34.0)	--	--	0.5669*	--	--	
	1-2	0 (1.0)	6 (8.0)						
DIAGNÓSTICO	CC	6 (4.6)	31 (32.4)	--	--	0.3133*	--	--	
	RC	0 (1.4)	11 (9.6)						
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	5 (3.0)	19 (21.0)	5.85	0.58 – 297.96	0.1882*	5.00	0.63 – 39.67	
	CT/TT	1 (3.0)	23 (21.0)						
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	0 (1.0)	8 (7.0)	--	--	0.571*	--	--	
	CC/CT	6 (5.0)	34 (35.0)						
XRCC1 rs1799782	CC	5 (4.7)	33 (33.3)	1.36	0.13 – 71.54	1*	1.77	0.21 – 15.00	
	CT	1 (1.3)	9 (8.7)						
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	3 (2.2)	15 (15.8)	1.78	0.21 – 15.00	0.6583*	1.67	0.38 – 7.39	
	AG/GG	3 (3.8)	27 (26.2)						
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	0 (0.7)	6 (5.3)	--	--	1*	--	--	
	AA/AG	6 (5.3)	36 (36.7)						
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	4 (3.5)	24 (24.5)	1.49	0.19 – 18.16	1*	1.43	0.29 – 7.06	
	GT/TT	2 (2.5)	18 (17.5)						
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	0 (0.4)	3 (2.6)	--	--	1*	--	--	
	GG/GT	6 (5.6)	39 (39.4)						
ABCB1 DOMINANTE rs1045642	CC	1 (1.4)	10 (9.6)	0.64	0.01 – 6.85	1*	0.67	0.09 – 5.17	
	CT/TT	5 (4.6)	32 (6.8)						
ABCB1 RECESIVO rs1045642	TT	0 (1.1)	9 (7.9)	--	--	0.5777*	--	--	
	CC/CT	6 (4.9)	33 (34.1)						
XRCC1 TREND rs25487	TREND	CC (0)	5 (3.0)	--	--	0.07869	--	--	
		CT (1)	1 (2.0)						15 (14.0)
		TT (2)	0 (1.0)						8 (7.0)
ERCC1 TREND	TREND	AA (0)	3 (2.2)	--	--	0.3393	--	--	

rs11615	AG (1)	3 (3.0)	21 (21.0)						
	GG (2)	0 (0.7)	6 (5.3)						
ERCC1 rs3212986	TREND	GG (0)	4 (3.5)	24 (24.5)	--	--	0.6034	--	--
	GT (1)	2 (2.1)	15 (14.8)						
	TT (0)	0 (0.4)	3 (2.6)						
ABC11 TREND rs1045642	CC (0)	1 (1.4)	10 (9.6)	--	--	0.647	--	--	
	CT (1)	5 (3.5)	23 (24.5)						
	TT (2)	0 (1.1)	9 (7.9)						
		<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>						
EDAD (AÑOS)		61.0 (54.2 – 70.5)	59.7 (51.3 – 71.8)	--	--	0.2126	--	--	
TAMAÑO TUMOR (CM)		4.5 (3.2 – 5.5)	4.5 (4.0 – 6.0)	--	--	0.1008	--	--	

ASTENIA								
Variable		SÍ	NO	OR	CI (95%)	p	RR	CI (95%)
		N (%)	N (%)					
SEXO	MUJERES	5 (7.9)	15 (12.1)	0.34	0.07 – 1.34	0.08079	0.50	0.21 – 1.16
	HOMBRES	14 (11.1)	14 (16.9)					
HISTOPATOLOGÍA	ADC	17 (16.2)	24 (24.8)	1.75	0.25 – 20.44	0.6874*	1.45	0.43 – 4.95
	OTROS	2 (2.8)	5 (4.2)					
ESTADÍO	I-II	1 (2.4)	5 (3.6)	0.27	0.00 – 2.75	0.3805*	0.39	0.06 – 2.41
	III-IV	18 (16.6)	24 (25.4)					
ECOG	0	16 (14.6)	22 (23.4)	2.50	0.40 – 27.79	0.4489*	1.89	0.53 – 6.80
	1-2	2 (3.4)	7 (5.6)					
DIAGNÓSTICO	CC	16 (14.6)	21 (22.4)	2.00	0.40 – 13.60	0.4878*	1.59	0.56 – 4.46
	RC	3 (4.4)	8 (6.6)					
XRCC1 DOMINANTE rs25487	CC	8 (9.5)	16 (14.5)	0.60	0.16 – 2.20	0.5556*	0.73	0.36 – 1.48
	CT/TT	11 (9.5)	13 (14.5)					
XRCC1 RECESIVO rs25487	TT	4 (3.2)	4 (4.8)	1.65	0.26 – 10.30	0.695*	1.33	0.60 – 2.97
	CC/CT	15 (15.8)	25 (24.2)					
XRCC1 rs1799782	CC	18 (15.0)	20 (23.0)	7.82	0.92 – 373.62	0.06542	4.74	0.72 – 31.34
	CT/TT	1 (4.0)	9 (6.0)					
ERCC1 DOMINANTE rs11615	AA	8 (7.2)	10 (10.8)	1.37	0.35 – 5.30	0.7615*	1.21	0.60 – 2.44
	AG/GG	11 (11.8)	19 (18.2)					
ERCC1 RECESIVO rs11615	GG	1 (2.4)	5 (3.6)	0.27	0.00 – 2.75	0.3805*	0.39	0.06 – 2.41
	AA/AG	18 (16.6)	24 (25.4)					
ERCC1 DOMINANTE rs3212986	GG	12 (11.1)	16 (16.9)	1.38	0.37 – 5.46	0.7656*	1.22	0.59 – 2.55
	GT/TT	7 (7.9)	13 (12.1)					
ERCC1 RECESIVO rs3212986	TT	1 (1.2)	2 (1.8)	0.75	0.01 – 15.51	1*	0.83	0.16 – 4.30
	GG/GT	18 (17.8)	27 (27.2)					
ABC11 DOMINANTE rs1045642	CC	3 (4.4)	8 (6.6)	0.50	0.07 – 2.52	0.4878*	0.63	0.22 – 1.77
	CT/TT	16 (14.6)	21 (22.4)					
ABC11 RECESIVO rs1045642	TT	4 (3.6)	5 (5.4)	1.27	0.22 – 7.01	1*	1.16	0.50 – 2.65
	CC/CT	15 (15.4)	24 (23.6)					
XRCC1 TREND rs25487	CC (0)	8 (9.5)	16 (14.5)	--	--	0.3618	--	--
	CT (1)	7 (6.3)	9 (9.7)					
	TT (2)	4 (3.2)	4 (4.8)					
ERCC1 TREND rs11615	AA (0)	8 (7.2)	10 (10.8)	--	--	0.5033	--	--
	AG (1)	10 (9.5)	14 (14.5)					
	GG (2)	1 (2.4)	5 (3.6)					
ERCC1 TREND rs3212986	GG (0)	12 (11.1)	16 (16.9)	--	--	0.594	--	--
	GT (1)	6 (6.7)	11 (10.3)					
	TT (0)	1 (1.2)	2 (1.8)					

ABC <i>B1</i> TREND rs1045642	CC (0)	3 (4.4)	8 (6.6)	--	--	0.418	--	--
	CT (1)	12 (11.1)	16 (16.9)					
	TT (2)	4 (3.6)	5 (5.4)					
	<b>SÍ [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>	<b>NO [P<sub>50</sub>(P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)]</b>						
EDAD (AÑOS)	60.9 (54.0 – 70.2)	61.0 (51.7 – 72.9)	--	--	0.8838	--	--	
TAMAÑO TUMOR (CM)	4.8 (3.2 – 5.5)	4.5 (3.5 – 5.7)	--	--	0.7123	--	--	

P<sub>50</sub>: percentil 50; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; p: p-value; ADC: adenocarcinoma; CC: cáncer de colon; CR: cáncer de recto; \*Test exacto de Fisher; †Nivel de significancia alcanzado



## 10.1. PÁGINA DE PUBLICACIONES

A continuación, se detallan las publicaciones derivadas de esta tesis doctoral:

### Artículos en revistas científicas

- Puerta-García E, Cañadas-Garre M, Calleja-Hernández MA. Biomarkers in colorectal carcinoma. *Pharmacogenomics*. 2015;16(10):1189-222. doi: 10.2217/PGS.15.63. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26237292
- E Puerta-García, D Urbano-Pérez, M I Carrasco-Campos, C Pérez-Ramírez, A Segura-Pérez, Calleja-Hernández, M Cañadas-Garre. Effect of DPYD, MTHFR, ABCB1, XRCC1, ERCC1 and GSTP1 on chemotherapy related toxicity in colorectal carcinoma. *Surg Oncol*. 2020 Dec; 35:388-398. doi: 10.1016/j.suronc.2020.09.016. Epub 2020 Sep 19. PMID: 33035787

### Capítulos de libro:

- Elena Puerta García, Desireé González Callejas, Adela Madrid Paredes. *Farmacogenética del cáncer colorrectal. Nuevos avances en Farmacia Hospitalaria*. Capítulo 21, pag 161-168. ISBN: 978-84-941986-3-2. Granada, 2014

### Congresos Internacionales:

- Puerta Garcia E, Cañadas-Garre M, Madrid Paredes A, Martinez Casanova N, Torne Torres M. Pharmacogenetics of colorectal cancer in patients treated with monoclonal antibodies and fluorouracil-based schemes. Midyear Clinical Meeting ASHP, Orlando (Florida, USA) Diciembre 2013
- E Puerta García, M Cañadas Garre, A Pérez Díaz, R López Castro, Á Concha López, MÁ Calleja Hernández. Rational use of cetuximab in metastatic colorectal cancer. EAHP 2013, París (Francia)

## 10.2. CERTIFICADO DEL COMITÉ ÉTICO



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

D. Miguel Ángel Calleja Hernández Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-GRANADA)

## CERTIFICA

Que este Comité ha analizado la propuesta de la Unidad de Farmacogenética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada para que se realice el proyecto de investigación titulado: "Farmacogenética del cáncer de colon en pacientes tratados con esquemas de 5 FU y AC monoclonales" y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la Dra. Elena Puerta García del HUVN como investigador principal en el mismo y colaboradores.

Lo que firmo en Granada a veinticuatro de junio de dos mil trece.

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández