

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 784**

51 Int. Cl.:
G01N 33/574 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09774994 .9**
96 Fecha de presentación: **20.11.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2247954**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2010**

54 Título: **SELECCIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO PARA TRATAMIENTO CON FÁRMACOS DIRIGIDOS A LA VÍA EGFR.**

30 Prioridad:
20.01.2009 US 321393

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2011

73 Titular/es:
Biodesix Inc.
P.O. Box 774872 1370 Bob Adams Drive
Steamboat Springs, Colorado 80477, US

72 Inventor/es:
RÖDER, Heinrich;
TSYPIN, Maxim y
GRIGORIEVA, Julia

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 368 784 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Selección de pacientes con cáncer de cabeza y cuello para tratamiento con fármacos dirigidos a la vía EGFR

5 Antecedentes

La presente invención se refiere al campo de identificación de pacientes con cáncer que tienen probabilidad de beneficiarse del tratamiento con fármacos que se dirigen a la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La identificación para selección inicial para el tratamiento implica el análisis de espectrometría de masas de muestras de sangre del paciente en conjunción con un algoritmo de clasificación que usa un conjunto de entrenamiento de espectros con etiquetas de clase tomados de otros pacientes.

El Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (NSCLC) es una causa principal de muerte por cáncer en hombres y mujeres en los Estados Unidos. Existen al menos cuatro (4) tipos distintos de NSCLC, entre ellos adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, de células grandes y bronquioalveolar. El carcinoma de células escamosas (epidermoide) del pulmón es un tipo de cáncer microscópico relacionado con la máxima frecuencia con el tabaquismo. El adenocarcinoma del pulmón supone más del 50% de todos los casos de cáncer de pulmón en los EE.UU. Este cáncer es más común en mujeres y sigue siendo el tipo más frecuente observado en no fumadores. El carcinoma de células grandes, especialmente cuando tiene características neuroendocrinas, se asocia comúnmente con la extensión de tumores al encéfalo. Cuando el NSCLC entra en el torrente sanguíneo, puede extenderse a sitios distantes como el hígado, los huesos, el encéfalo y otros lugares en el pulmón.

El tratamiento del NSCLC ha sido relativamente deficiente en el curso de los años. La quimioterapia, el principal tratamiento de los cánceres avanzados, tiene una eficacia sólo marginal, con la excepción de cánceres localizados. Mientras la cirugía es la opción terapéutica potencialmente más curativa para NSCLC, no siempre es posible dependiendo de la fase del cáncer.

Enfoques recientes para el desarrollo de fármacos anticancerosos para tratar a pacientes con NSCLC se centran en reducir o eliminar la capacidad de las células cancerosas de crecer y dividirse. Estos fármacos anticancerosos se usan para interceptar las señales dirigidas a las células para indicarles si deben crecer o morir. Normalmente, el crecimiento celular está controlado estrictamente por las señales que reciben las células. En el cáncer, sin embargo, esta señalización se vuelve defectuosa y las células siguen creciendo y dividiéndose de una forma incontrolable, formando con ello un tumor. Una de estas vías de señalización empieza cuando un producto químico del cuerpo, llamado factor de crecimiento epidérmico, se une a un receptor que se encuentra en la superficie de muchas células del cuerpo. El receptor, conocido como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), envía señales a las células, a través de la activación de una enzima llamada tirosina cinasa (TK) que se encuentra en el interior de las células. Las señales se usan para notificar a las células que crezcan y se dividan.

El uso de terapias diana en oncología ha abierto nuevas oportunidades para mejorar las opciones de tratamiento en tumores sólidos en fase avanzada en los que la quimioterapia era antes la única opción viable. Por ejemplo, fármacos que se dirigen a la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (que incluyen, sin limitación, Tarceva (erlotinib), Erbitux (cetuximab), Iressa (gefitinib)) han sido aprobados o están en evaluación para el tratamiento de tumores sólidos en fase avanzada, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Metro G y col., Rev Recent Clin Trials. Enero de 2006; 1(1): 1-13.

Una limitación de casi todas las terapias de cáncer sistémicas es que un único agente estará activo en sólo una minoría de los pacientes. Con la evolución del campo de las terapias diana, se está haciendo más evidente que los biomarcadores predictivos son elementos integrales para el éxito de cualquier terapia dada. De hecho, muchos agentes que han sido aprobados recientemente por las autoridades reguladoras lo han sido en enfermedades que implican una alteración molecular universal y, así, son un marcador predictivo de hecho (por ejemplo, imatinib en leucemia mielógena crónica), o en conjunción con un ensayo para seleccionar pacientes (por ejemplo, trastuzumab en cáncer de mama positivo a HER2). Por la misma razón, la administración de un agente diana a una población de pacientes sin selección suele acompañarse de una tasa de respuestas baja o inexistente (por ejemplo, gefitinib 250 mg en CCECC). Ostensiblemente, el desarrollo con éxito de cualquier fármaco debe relacionarse con los predictores de su eficacia, ya que estos marcadores incrementarían de forma acusada la probabilidad de que un paciente individual se beneficie. Dada la morbilidad y la carga de tratamiento de pacientes con cáncer con agentes ineficaces, es imperativo que se afronten estos desafíos.

Aunque en algunos ensayos se ha demostrado que los inhibidores de EGFR (EGFR-I) generan un beneficio de

supervivencia suficiente incluso en poblaciones no seleccionadas, en otros no se produjo un beneficio sustancial. Esto llevó a AstraZeneca a retirar su inhibidor de tirosina cinasa-EGFR (TKI) (gefitinib, Iressa) del mercado de los Estados Unidos. Incluso en el caso de EGFR-I aprobados se ha hecho cada vez más claro que son necesarias pruebas eficaces y fiables para identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con EGFR-I frente a aquellos que probablemente no obtendrán beneficio. Ladanyi M, y col., Mod Pathol. Mayo de 2008; 21 Suppl 2:S16-22.

En su solicitud de patente de EE.UU. anterior nº serie 11/396.328, publicada como publicación de patente de EE.UU. nº 2007/0.231.921, los autores de la invención han demostrado que una sencilla prueba de pretratamiento de base sérica que use espectrometría de masas y técnicas de análisis de datos sofisticadas que usen un clasificador y un conjunto de entrenamiento de espectros con etiquetas de clase de otros pacientes con la enfermedad es prometedora para la selección de pacientes para tratamiento con fármacos que se dirigen a la vía EGFR en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Véase también Taguchi F. y col., JNCI 2007 v99(11), 838-846. La prueba, denominada VeriStrat en su versión comercial, asigna la etiqueta "VeriStrat bueno" o "VeriStrat malo" a las muestras de suero o plasma pretratamiento. En el artículo JNCI se ha mostrado que los pacientes con "VeriStrat bueno" tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con EGFR-I que los pacientes con VeriStrat malo con una proporción de riesgo de pacientes con "VeriStrat bueno" frente a "VeriStrat malo" de aproximadamente 0,5.

El término carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello se usa aquí para referirse a una diversidad de cánceres caracterizados por carcinomas de células escamosas de la cavidad oral, la faringe y la laringe, las glándulas salivares, los senos paranasales y la cavidad nasal, así como los ganglios linfáticos de la parte superior del cuello. Los cánceres de cabeza y cuello suponen aproximadamente del 3 al 5% de todos los cánceres en los Estados Unidos. Estos cánceres son más comunes en hombres y en personas de más de 50 años. El consumo de tabaco (incluido tabaco sin humo) y el de alcohol constituyen los factores de riesgo más importantes para los cánceres de cabeza y cuello, especialmente los de la cavidad oral, la orofaringe, la hipofaringe y la laringe. El 85% de los cánceres de cabeza y cuello están relacionados con el consumo de tabaco.

Resumen de la invención

Los autores de la invención han descubierto que los procedimientos de análisis de espectrometría de masas de muestras de pacientes y la clasificación que usa un conjunto de entrenamiento descrito en su solicitud de patente anterior proporcionan no sólo una herramienta de selección para identificación inicial de pacientes con NSCLC que se beneficiarán probablemente de fármacos que se dirigen a la vía EGFR, sino también que los procedimientos proporcionan una herramienta de selección para la selección de pacientes de cáncer con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) para el tratamiento mediante dichos fármacos.

Los autores de la invención han determinado además que la selección (incluida la selección de pacientes con NSCLC y de pacientes con CCECC) para dicho tratamiento se aplica a las dos clases principales de inhibidores de EGFR (EGFR-I), que son (1) moléculas pequeñas inhibidores de tirosina cinasa (TKI) como gefitinib y erlotinib, y (2) EGFR-I de anticuerpos monoclonales como cetuximab (Erbix) y panitumumab.

Además, como los procedimientos de esta descripción requieren sólo simples muestras de sangre, los procedimientos hacen posible un modo rápido y no intrusivo de selección de dichos pacientes.

La invención se refiere a un procedimiento para determinar si un paciente con CCECC tiene probabilidades de beneficiarse del tratamiento con un fármaco que se dirige a la vía EGFR (por ejemplo, un EGFR-TKI como Tarceva (erlotinib); Erbix (cetuximab), Iressa (gefitinib), o equivalente) que comprende las etapas de:

- a) obtención de un espectro de masas de una muestra del paciente;
- b) realización de una o más etapas de preprocesamiento predefinidas en el espectro de masas obtenido en la etapa a);
- c) obtención de valores de características seleccionadas en dicho espectro en uno o más intervalos m/z predefinidos después de haber realizado las etapas de preprocesamiento en el espectro de masas de la etapa b); y
- d) uso de los valores obtenidos en la etapa c) en un algoritmo de clasificación que usa un conjunto de entrenamiento que comprende espectros con etiquetas de clase producidos a partir de muestras de otros pacientes para identificar el paciente que probablemente se beneficiará del tratamiento con dicho fármaco.

en el que el uno o más intervalos m/z comprenden uno o más intervalos m/z seleccionados entre el grupo de

intervalos m/z que consisten en:

- 5732 a 5795
- 5811 a 5875
- 5 6398 a 6469
- 11376 a 11515
- 11459 a 11599
- 11614 a 11756
- 11687 a 11831
- 10 11830 a 11976
- 12375 a 12529
- 23279 a 23622 y
- 65902 a 67502;

- 15 en el que el fármaco se selecciona entre el grupo de fármacos consistentes en (a) una molécula pequeña inhibidor de tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico y (b) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico de anticuerpos monoclonales.

- 20 En una forma de realización preferida, las etapas de preprocesamiento predefinidas comprenden una etapa de sustracción de fondo que produce un espectro con sustracción de fondo, y una etapa de normalización que realiza una normalización del espectro con sustracción de fondo.

- 25 En una forma de realización posible, el conjunto de entrenamiento comprende espectros con etiquetas de clase producidos a partir de muestras de base sanguínea obtenidas de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Breve descripción de los dibujos

- 30 La fig. 1 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento para la selección de pacientes con cáncer CCECC para tratamiento con EGFR-I de acuerdo con una forma de realización preferida de esta invención;

- 35 la fig. 2 es un gráfico de Kaplan-Meier para un conjunto de pacientes con CCECC tratados con gefitinib y la etiqueta de clase asignada a muestras de suero usando el procedimiento de la fig. 1. El gráfico indica que los pacientes con la etiqueta "bueno" tuvieron un mejor pronóstico después del tratamiento con gefitinib que los pacientes con la etiqueta "malo", con una proporción de riesgo de 0,41 (IC del 95%: 0,22-0,79) de bueno frente a malo;

- 40 la fig. 3 es un gráfico de Kaplan-Meier para un conjunto de pacientes con CCECC tratados con cetuximab y la etiqueta de clase asignada a muestras de suero usando el procedimiento de la fig. 1. El gráfico indica que los pacientes con la etiqueta "bueno" tuvieron un mejor pronóstico después del tratamiento con gefitinib que los pacientes con la etiqueta "malo", con una proporción de riesgo de 0,26 (IC del 95%: 0,06-1,06) de bueno frente a malo.

Descripción detallada

- 45 Los autores de la invención han examinado los perfiles de EM de las muestras de suero o plasma a partir de pacientes con NSCLC y CCECC metastásico que fueron tratados con gefitinib, erlotinib o cetuximab como monoterapia, o regímenes en combinación que contenían el EGFR-I, así como muestras de pacientes que no fueron tratados con EGFR-I. Los espectros de masas MALDI se obtuvieron de cada muestra y se clasificó cada paciente en grupos de resultados "bueno" o "malo" para comparación de supervivencia. Los autores de la invención han encontrado que el perfil de EM era predictivo de resultados de supervivencia en todas las cohortes tratadas con EGFR-I, pero no en las cohortes de control.

- 50 Los procedimientos para selección de pacientes con NSCLC y CCECC para tratamiento con EGFR-I dirigidos se ilustran en forma de diagrama de flujo en la fig. 1 como el procedimiento 100.

- 55 En la etapa 102, se obtiene una muestra de suero o plasma del paciente. En una forma de realización, las muestras de suero se separan en tres partes alícuotas y las etapas de espectroscopia de masas y posteriores 104, 106 (incluidas las subetapas 108, 110 y 112), 114, 116 y 118 se realizan independientemente en cada una de las partes alícuotas.

En la etapa 104, la muestra se somete a espectroscopia de masas. Un procedimiento de espectroscopia de masas preferido es la espectroscopia de masas de desorción/ionización mediante láser asistida por matriz (MALDI) tiempo de vuelo (TOF), aunque son posibles otros procedimientos. La espectroscopia de masas produce puntos de datos que representan valores de intensidad en una multitud de valores de masa/carga (m/z), como es convencional en la técnica. En una forma de realización de ejemplo, las muestras se descongelan y centrifugan a 1.500 rpm durante cinco minutos a 4°C. Además, las muestras de suero pueden diluirse a 1:10, o 1:5, en agua MilliQ. Las muestras diluidas pueden aplicarse en posiciones asignadas aleatoriamente en una placa MALDI por triplicado (es decir, en tres dianas MALDI diferentes). Después de aplicar 0,75 μ l de suero diluido en una placa MALDI, pueden añadirse 10 0,75 μ l de 35 mg/ml de ácido sinapínico (en acetonitrilo al 50% y ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1%) y mezclarse mediante pipeteo arriba y abajo cinco veces. Puede dejarse que las placas se sequen a temperatura ambiente. Debe entenderse que pueden usarse otras técnicas y procedimientos para preparar y procesar suero en acuerdo con los principios de la presente invención.

15 Los espectros de masa pueden adquirirse para iones positivos en modo lineal usando un espectrómetro de masas MALDI TOF Voyager DE-PRO o DE-STR con recogida automatizada o manual de los espectros. Se recogen 75 o 100 espectros a partir de siete o cinco posiciones en cada punto MALDI con el fin de generar una media de 525 o 500 espectros para cada muestra de suero. Los espectros se calibran externamente usando una mezcla de estándares de proteínas (insulina (bovina), tiorredoxina (*E. coli*) y apomiglobina (equina)).

20 En la etapa 106, los espectros obtenidos en la etapa 104 se someten a una o más etapas de preprocesamiento predefinidas. Las etapas de preprocesamiento 106 se implementan en un ordenador de fines genéricos que usa instrucciones de software que actúan sobre los datos de los espectros de masa obtenidos en la etapa 104. Las etapas de preprocesamiento 106 incluyen sustracción de fondo (etapa 108), normalización (etapa 110) y alineación 25 (etapa 112). La etapa de sustracción de fondo implica preferentemente la generación de una estimación asimétrica robusta del fondo en el espectro y sustrae el fondo del espectro. La etapa 108 usa las técnicas de sustracción de fondo descritas en las solicitudes publicadas US-2007/0.231.921 y US-2005/0.267.689. La etapa de normalización 110 implica una normalización del espectro con sustracción de fondo. La normalización puede tomar la forma de una normalización de corriente iónica parcial, o una normalización de corriente iónica total, según se describe en la solicitud de patente de anterior de los autores US-2007/0.231.921. La etapa 112 alinea el espectro normalizado con 30 sustracción de fondo con una escala de masas predefinida, según se describe en el documento US-2007/0.231.921, que puede obtenerse a partir de la investigación del conjunto de entrenamiento usado por el clasificador.

Una vez realizadas las etapas de preprocesamiento 106, el procedimiento 100 avanza a la etapa 114 de obtención 35 de valores de características seleccionadas (máximos) en el espectro durante intervalos m/z predefinidos. Usando los ajustes de anchura de los máximos de un algoritmo de búsqueda de máximos, las amplitudes normalizadas y con sustracción de fondo pueden integrarse en estos intervalos m/z y asignar este valor integrado (es decir, el área bajo la curva entre la anchura de la característica) a una característica. Para espectros en los que no se ha detectado máximo en este intervalo m/z , el intervalo de integración puede definirse como el intervalo alrededor de la posición 40 m/z media de esta característica con una anchura correspondiente a la anchura máxima en la posición m/z actual. Esta etapa se desvela también en más detalle en la solicitud de patente anterior de los autores de la invención US-2007/0.231.921.

En la etapa 114, según se describe en la solicitud de patente de los autores de la invención publicada como US- 45 2007/0.231.921, los valores de intensidad integrados de características seleccionadas en el espectro se obtienen en uno o más intervalos m/z seleccionados entre el grupo de intervalos m/z que consisten en:

5732 a 5795
5811 a 5875
50 6398 a 6469
11376 a 11515
11459 a 11599
11614 a 11756
11687 a 11831
55 11830 a 11976
12375 a 12529
23183 a 23525
23279 a 23622 y
65902 a 67502.

En una forma de realización preferida, los valores se obtienen en al menos ocho de estos intervalos m/z, y más preferentemente en los 12 de estos intervalos. La importancia, y los procedimientos de descubrimiento de estos máximos, se explican en la publicación de solicitud de patente anterior US-2007/0.231.921.

5

En la etapa 116, los valores obtenidos en la etapa 114 se suministran a un clasificador, que en la forma de realización ilustrada es un clasificador de K vecinos más cercanos (KNN). El clasificador hace uso de un conjunto de entrenamiento de espectros con etiqueta de clase a partir de otros muchos pacientes (que podrían ser pacientes con cáncer de tipo NSCLC o CCECC). La aplicación del algoritmo de clasificación KNN a los valores en 114 y el conjunto de entrenamiento se explica en la publicación de solicitud de patente de los autores de la invención US-2007/0.231.921. Pueden usarse otros clasificadores, incluyendo un clasificador KNN probabilístico u otro clasificador.

En la etapa 118, el clasificador produce una etiqueta para el espectro, que puede ser “bueno”, “malo” o “indefinido”. Según se menciona anteriormente, las etapas 104 a 118 se realizan en paralelo en tres partes alícuotas separadas a partir de una muestra de paciente dada. En la etapa 120, se realiza una comprobación para determinar si las tres partes alícuotas producen la misma etiqueta de clase. En caso contrario, se devuelve un resultado indefinido según se indica en la etapa 122. Si todas las partes alícuotas producen la misma etiqueta, la etiqueta se comunica según se indica en la etapa 124.

20

Si la etiqueta comunicada en la etapa 124 es “bueno” indica que el paciente se beneficiará probablemente de la administración del fármaco que se dirige a la vía EGFR, o de la administración continuada en el caso de seguimiento de un paciente en el curso de tratamiento. Si la etiqueta comunicada en la etapa 124 es “malo” indica que el paciente probablemente no se beneficiará del tratamiento mediante dicho fármaco.

25

Se entenderá que las etapas 106, 114, 116 y 118 se realizan normalmente en un ordenador de fines genéricos programado que usa software que codifica la etapa de preprocesamiento 106, con la obtención de valores espectrales en la etapa 114, la aplicación del algoritmo de clasificación KNN en la etapa 116 y la generación de la etiqueta de clase en la etapa 118. El conjunto de entrenamiento de espectros con etiquetas de clase usado en la etapa 116 se almacena en memoria en el ordenador o en una memoria accesible para el ordenador.

30

Los procedimientos descritos en esta solicitud se han aplicado a un conjunto de 55 muestras de pacientes con CCECC que se recogieron antes del tratamiento con gefitinib (nombre comercial, AstraZeneca). De estos, 31 produjeron la etiqueta “bueno”, 23 produjeron la etiqueta “malo” y 1 produjo la etiqueta “indefinido”. El análisis se realizó de forma totalmente ciega, es decir, no se dispuso de datos clínicos durante la determinación de la etiqueta. Una vez generadas las etiquetas, se eliminó el carácter ciego de los datos clínicos y pudo realizarse un análisis de Kaplan-Meier de supervivencia global a partir de los datos clínicos para la supervivencia global de punto extremo. Las curvas de Kaplan-Meier se muestran en la fig. 2 para los pacientes con etiquetas “bueno” y “malo”. Los pacientes con etiqueta “bueno” tuvieron un mejor pronóstico después de tratamiento con gefitinib que los pacientes con etiqueta “malo” con una proporción de riesgo de 0,41 (IC del 95%: 0,22-0,79) de bueno frente a malo. Las curvas de bueno y malo muestran diferencias estadísticamente significativas con un valor p de rango logarítmico de 0,007. Estos resultados indican que la prueba descrita en esta solicitud puede usarse para separar pacientes con CCECC en grupos con pronóstico estadísticamente diferente después del tratamiento con gefitinib.

35

40

Los procedimientos descritos en esta solicitud se han aplicado también a un conjunto de 21 muestras de pacientes con CCECC que se recogieron antes del tratamiento con cetuximab (nombre comercial Erbitux, Imclone). De estas, 16 produjeron la etiqueta “bueno” y 5 produjeron la etiqueta “malo”. El análisis se realizó de forma totalmente ciega, es decir, no se dispuso de datos clínicos durante la determinación de la etiqueta. Una vez generadas las etiquetas, se eliminó el carácter ciego de los datos clínicos y pudo realizarse un análisis de Kaplan-Meier de supervivencia global a partir de los datos clínicos para la supervivencia global de punto extremo. Las curvas de Kaplan-Meier se muestran en la fig. 3 para los pacientes con etiquetas “bueno” y “malo”. Los pacientes con etiqueta “bueno” tuvieron un mejor pronóstico después de tratamiento con cetuximab que los pacientes con etiqueta “malo” con una proporción de riesgo de 0,26 (IC del 95%: 0,06-1,06) de bueno frente a malo. Las curvas de bueno y malo están cerca de mostrar diferencias estadísticamente significativas con un valor p de rango logarítmico de 0,061. Estos resultados indican que la prueba descrita en esta solicitud puede usarse para separar pacientes con CCECC en grupos con pronóstico estadísticamente diferente después del tratamiento con cetuximab.

50

55

A partir de la exposición anterior, se observará que se ha descrito un procedimiento de determinación de si un paciente con CCECC tiene probabilidades de beneficiarse del tratamiento con un fármaco que se dirige a la vía

EGFR, que comprende las etapas de:

- a) obtención de a espectro de masas a partir de una muestra del paciente;
- b) realización de una o más etapas de preprocesamiento predefinidas en el espectro de masas obtenido en la etapa 5 a);
- c) obtención de valores de características seleccionadas en dicho en uno o más intervalos m/z predefinidos después de haber realizado las etapas de preprocesamiento en el espectro de masas en la etapa b); y
- d) uso de los valores obtenidos en la etapa c) en un algoritmo de clasificación que usa un conjunto de entrenamiento que comprende espectros con etiquetas de clase producidos a partir de muestras de otros pacientes para identificar al paciente como con probabilidades o no de beneficiarse del tratamiento con dicho fármaco.

El uno o más intervalos m/z comprenden uno o más intervalos m/z seleccionados entre el grupo de intervalos m/z que consisten en:

- 15 5732 a 5795
- 5811 a 5875
- 6398 a 6469
- 11376 a 11515
- 11459 a 11599
- 20 11614 a 11756
- 11687 a 11831
- 11830 a 11976
- 12375 a 12529
- 23183 a 23525
- 25 23279 a 23622 y
- 65902 a 67502.

Preferentemente, pero no necesariamente, el espectro de masas se obtiene a partir de un espectrómetro de masas MALDI.

- 30 El fármaco para el cual se identifica al paciente como con probabilidades de beneficiarse se selecciona entre el grupo de fármacos que consisten en (a) una molécula pequeña inhibidor de tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico como, por ejemplo, gefitinib o erlotinib, y (b) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico de anticuerpos monoclonales como, por ejemplo, cetuximab.

35

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para determinar si un paciente con carcinoma de células escamosas de cabeza y
 5 cuello (CCECC) tiene probabilidades de beneficiarse del tratamiento con un fármaco que se dirige a la vía EGFR, que comprende las etapas de:

a) obtención de un espectro de masas a partir de una muestra de base sanguínea del paciente;

10 b) realización de una o más etapas de preprocesamiento predefinidas en el espectro de masas obtenido en la etapa a);

c) obtención de valores de intensidad integrados de características seleccionadas en dicho espectro en uno o más
 15 intervalos m/z predefinidos después de haber realizado las etapas de preprocesamiento en el espectro de masas de la etapa b); y

d) uso de los valores obtenidos en la etapa c) en un algoritmo de clasificación que usa un conjunto de entrenamiento que comprende espectros con etiquetas de clase producidos a partir de muestras de base sanguínea de otros
 20 pacientes para identificar si el paciente tiene probabilidad o no de beneficiarse del tratamiento con dicho fármaco; en el que el uno o más intervalos m/z comprenden uno o más intervalos m/z seleccionados entre el grupo de intervalos m/z que consiste en:

5732 a 5795

5811 a 5875

25 6398 a 6469

11376 a 11515

11459 a 11599

11614 a 11756

11687 a 11831

30 11830 a 11976

12375 a 12529

23183 a 23525

23279 a 23622 y

65902 a 67502;

35

y en el que el fármaco se selecciona entre el grupo de fármacos que consiste en (a) una molécula pequeña inhibidor de tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico y (b) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico de anticuerpos monoclonales.

40 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el espectro de masas se obtiene a partir de un espectrómetro de masas MALDI.

3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que las etapas de preprocesamiento predefinidas comprenden una etapa de sustracción de fondo que produce un espectro con sustracción de fondo, y una etapa de
 45 normalización que realiza una normalización del espectro con sustracción de fondo.

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el conjunto de entrenamiento comprende espectros con etiquetas de clase producidos a partir de muestras de base sanguínea obtenidas de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

50

Fig. 1

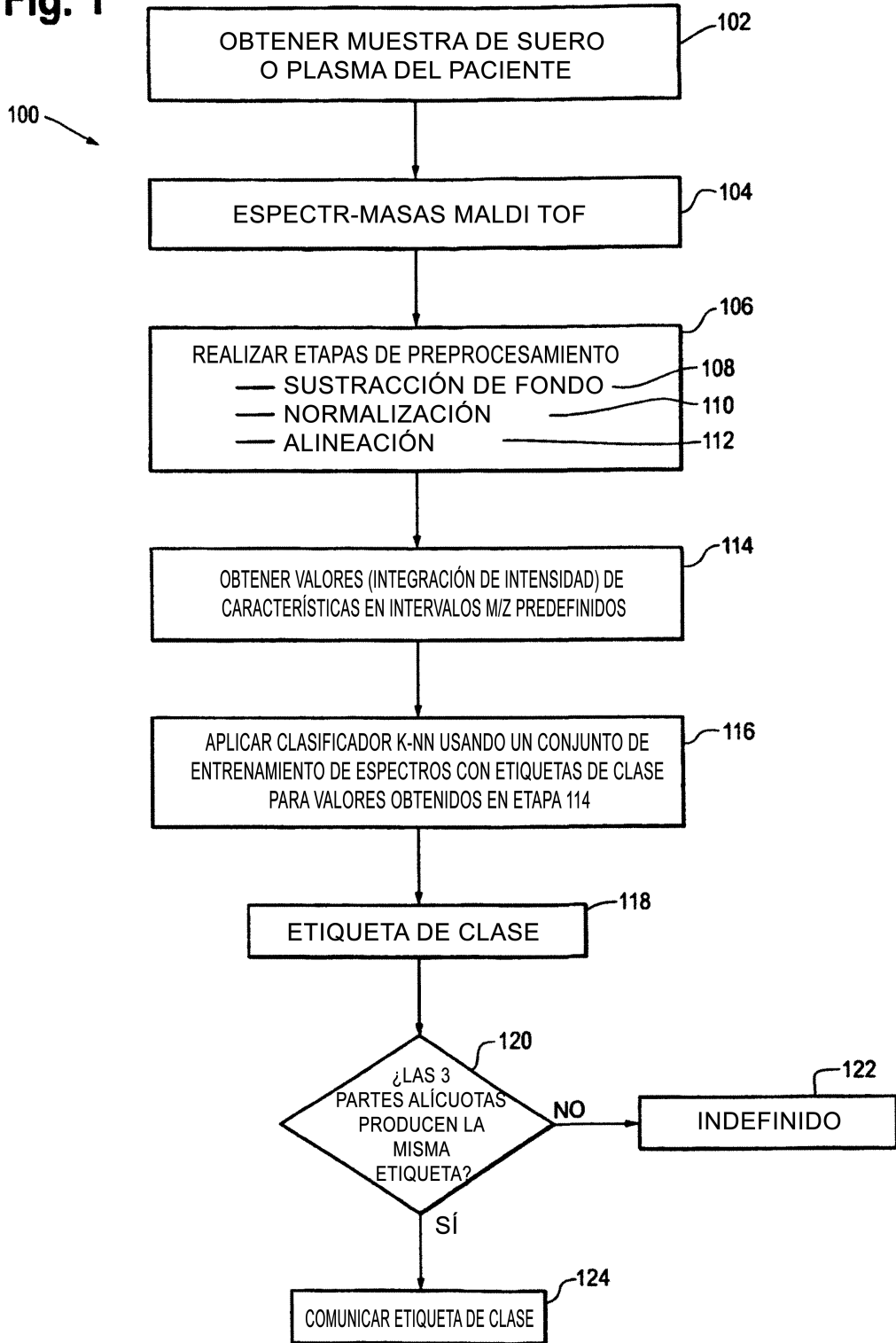


Fig. 2

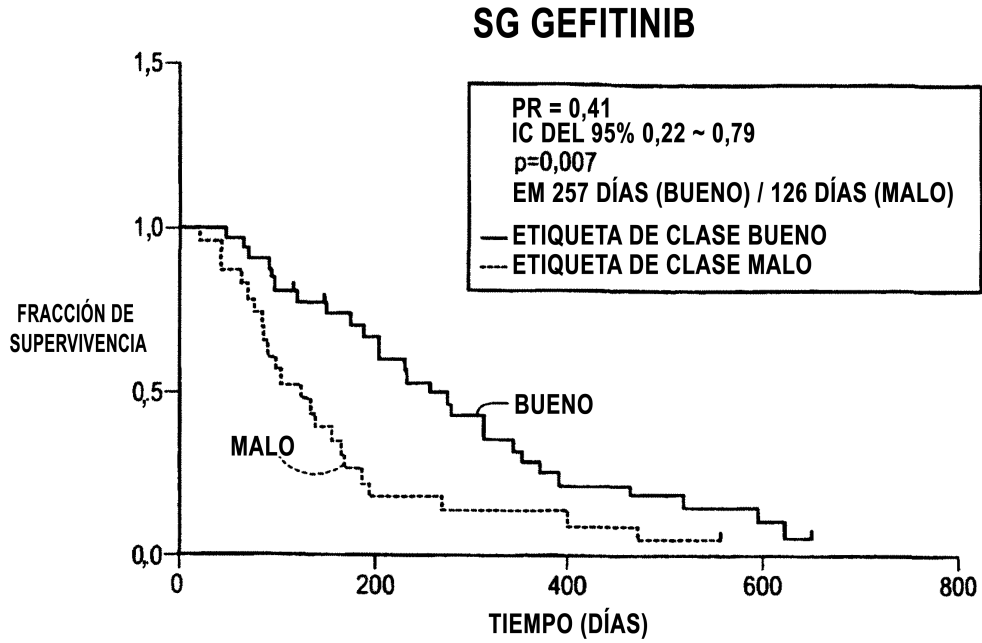


Fig. 3

