

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 505**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

G01N 33/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2008** **E 08875930 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 2335074**

54 Título: **Optimización de dosis de 5-fluorouracilo individual en el tratamiento de FOLFOX**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2013

73 Titular/es:

**INSTITUT DE CANCÉROLOGIE DE L'OUEST
(I.C.O) (50.0%)
2 rue Moli
49933 Angers Cedex 9, FR y
UNIVERSITE D'ANGERS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GAMELIN, ERICK;
BOISDRON-CELLE, MICHÈLE y
MOREL, ALAIN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 414 505 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

Optimización de dosis de 5-fluorouracilo individual en el tratamiento de FOLFOX.

- 5 La presente divulgación se refiere al campo de la medicina personalizada mejorada. Más precisamente, la presente divulgación se refiere a un método para optimizar progresivamente la dosis de 5-FU administrada mediante infusión continua en pacientes tratados mediante un régimen FOLFOX o un régimen similar, basado en la concentración plasmática de 5-FU medida durante la infusión continua previa de 5-FU y en un algoritmo de decisión descrito en la presente memoria. La presente divulgación también se refiere a un método para tratar un paciente con cáncer en el
- 10 que la dosis de 5-FU administrada en infusión continua en cada FOLFOX o ciclo de tratamiento similar se optimiza usando el algoritmo de decisión según la invención.

Antecedentes de la técnica

- 15 La mayoría de los fármacos pueden tener efectos perjudiciales. Sin embargo, los fármacos contra el cáncer están entre aquellos que dan como resultado los peores efectos adversos. De hecho, los fármacos contra el cáncer son habitualmente agentes activos citotóxicos con cierta preferencia por células tumorales. Sin embargo, también presentan cierta toxicidad en otras células, dando así como resultado a menudo reacciones adversas serias (20-25% de toxicidad de grado 3-4 y 0,2% de mortalidad).

- 20 Hay un problema importante, puesto que los efectos adversos serios no afectan solamente a la calidad de vida de los pacientes, sino también pueden dar como resultado la muerte debido a toxicidad, o más a menudo al final o disminución del tratamiento, disminuyendo así su eficiencia.

- 25 Las variaciones del metabolismo interindividuales, que influyen en las capacidades anabólicas y catabólicas de los fármacos, participan en el riesgo de toxicidad. Sin embargo, a pesar de algunas mejoras recientes del conocimiento con respecto al metabolismo de fármacos contra el cáncer y de las tecnologías farmacológicas, la individualización terapéutica no es todavía una práctica habitual.

- 30 Por el contrario, las dosis se estandarizan habitualmente. Aunque la estandarización de las dosis y de los protocolos puede haber sido útil alguna vez, ahora muestra sus límites con respecto a la eficiencia y toxicidad del tratamiento, dependiendo del sujeto tratado.

- 35 Sin embargo, la dosis administrada de fármaco contra el cáncer todavía se calcula habitualmente dependiendo de la superficie corporal, cuya relevancia no se basa en una justificación experimental o teórica, y en el mejor de los casos en unos pocos ensayos biológicos tales como el recuento sanguíneo completo y la comprobación renal. No se tienen en cuenta particularidades farmacocinéticas, metabólicas, genéticas o epigenéticas individuales.

- 40 De este modo, existe la necesidad de métodos de tratamiento que usen compuestos contra el cáncer en los que tales particularidades individuales se tomasen en cuenta a fin de disminuir la toxicidad y mejorar la eficiencia del tratamiento.

- 45 El 5-fluorouracilo (5-FU) es el fármaco principal contra el cáncer de la familia de fluoropirimidinas, una clase terapéutica de agentes que interfieren con la síntesis del ADN. 5-FU es un fármaco quimioterapéutico importante, y se usa principalmente en el tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer ORL, y cáncer de mama, particularmente como un tratamiento adyuvante o en situaciones metastásicas. Cada año, más de 90000 pacientes son tratados mediante 5-FU.

- 50 Sin embargo, 5-FU da como resultado 20-25% de toxicidad de grado 3-4 grave, incluyendo toxicidades en el aparato digestivo, tales como diarrea, que pueden ser sanguinolentas o hemorrágicas; complicaciones hematopoyéticas, tales como leuco-neutropenias, que pueden dar como resultado superinfección o septicemia; complicaciones de la piel o de las mucosas, tales como mucositis, eritrodisestesia palmo-plantar; toxidermia; toxicidad cardíaca y síndrome cerebeloso.

- 55 Tales efectos adversos se pueden combinar entre sí, dando como resultado un esquema de toxicidad polivisceral, que es muy temprano en 5-8% de pacientes, e incluso da lugar a muerte en 0,8% de pacientes tratados. Estos efectos adversos también pueden aparecer más tarde, durante el tratamiento.

- 60 5-FU se usa habitualmente en situaciones metastásicas. Además, también se usa más o menos a menudo como un tratamiento adyuvante, es decir, en el caso de pacientes tratados para un tumor localizado para el que se teme una recidiva. El riesgo de un efecto adverso tóxico grave no se puede tener en tales condiciones.

- 65 Los efectos adversos de 5-FU son debidos principalmente a una gran variabilidad interindividual del metabolismo de 5-FU. El metabolismo de citotoxicidad de 5-FU se basa en su conversión en nucleótidos activos que bloquean la síntesis del ADN. Tales nucleótidos activos se obtienen cuando 5-FU se metaboliza mediante la ruta anabólica. Sin embargo, hay un equilibrio entre la activación enzimática de 5-FU (ruta anabólica) y la eliminación de 5-FU en la ruta

catabólica. La enzima inicial y limitante de la eliminación de 5-FU (ruta catabólica) es la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Esta enzima ubicua es un factor principal de biodisponibilidad de 5-FU, puesto que en un sujeto con actividad enzimática de DPD normal, alrededor del 80% de 5-FU administrado se elimina mediante DPD en la ruta catabólica, mientras que sólo 20% de 5-FU administrado está disponible para la ruta anabólica que es necesaria para su acción citotóxica.

Sin embargo, en pacientes con una deficiencia (total o parcial) en la actividad de DPD, el porcentaje de 5-FU administrado que está disponible para la ruta anabólica que es necesaria para su acción citotóxica aumenta enormemente, y estos pacientes tienen así un mayor riesgo de desarrollar toxicidad aguda, temprana y grave debido a 5-FU.

Por otro lado, en pacientes con una mayor actividad de DPD, una dosis estándar basada en la superficie corporal es insuficiente y en consecuencia ineficiente.

La actividad de DPD muestra una gran variabilidad interindividual, con valores de actividad medidos que pueden diferir a partir de una relación de 6 veces entre dos pacientes distintos (Etienne M C, *et al*: J Clin Oncol 12: 2248-2253, 1994). Esta variabilidad enzimática da como resultado una gran variabilidad en el metabolismo de 5-FU y en la cinética plasmática, puesto que el aclaramiento de 5-FU varía en un factor de 6 a 10, dependiendo del sujeto (Gamelin E., *et al.*, J Clin Oncol, 1999, 17, 1105-1110; Gamelin E., *et al.* J. Clin. Oncol., 1998, 16 (4), 1470-1478).

Esta situación tiene enormes implicaciones para la toxicidad del tratamiento, pero también para la eficiencia del tratamiento. De hecho, varios estudios han demostrado que los parámetros farmacocinéticos están correlacionados con la toxicidad, pero también con la eficiencia del tratamiento, con respecto principalmente a la respuesta tumoral en cánceres colorrectal y ORL.

Además, se ha encontrado que el intervalo de concentración plasmática de 5-FU en el que el tratamiento es eficiente y no conduce a efectos adversos graves es más bien estrecho, así que no hay mucha diferencia entre concentraciones plasmáticas de 5-FU eficientes y tóxicas.

De este modo, existe la necesidad de métodos de tratamiento que tuvieran en cuenta tal variabilidad a fin de administrar a cada paciente una dosis de 5-FU que dará como resultado una concentración plasmática de 5-FU en el intervalo estrecho en el que tanto es suficiente para tener actividad terapéutica como es suficientemente baja para evitar toxicidades graves de grado 3-4.

Además de la variabilidad de la actividad de DPD, el metabolismo de 5-FU depende también enormemente de la dosis administrada y mayoritariamente de la duración de la administración, es decir, de la duración de la perfusión. De hecho, DPD es saturable, de manera que una cinética plasmática del paciente no es lineal, y el aclaramiento se multiplica por un factor de 10 cuando se cambia desde una administración de bolo a una perfusión continua durante varias horas o días (Gamelin E., Boisdron-Celle M. Crit Rev Oncol Hematol, 1999, 30, 71-79).

De este modo, no se puede proporcionar un método de optimización individual general de la dosis de 5-FU. Por el contrario, aunque se puede aplicar cierta tolerancia para pequeñas variaciones, se ha de encontrar un método de optimización individual particular de la dosis de 5-FU para cada protocolo de tratamiento de 5-FU, dependiendo de la dosis y mayoritariamente de la duración de la administración de 5-FU.

Además, el incremento o disminución en la concentración plasmática de 5-FU en un paciente no es proporcional al incremento o disminución de la dosis de 5-FU que se administra a dicho paciente, de manera que no es fácil determinar cuánto incrementar o disminuir la dosis de 5-FU administrada a fin de alcanzar una concentración plasmática de 5-FU particular cuando se comienza desde una concentración mayor o menor obtenida con una dosis de 5-FU administrada dada.

Además, aunque 5-FU se usó en algún momento en monoterapias, ahora se administra habitualmente en combinación con otros agentes citotóxicos, tales como oxaliplatino o irinotecán, y opcionalmente con terapias adicionales dirigidas a dianas usando anticuerpos monoclonales, tales como cetuximab, panitumumab o bevacizumab.

Estos agentes adicionales, y particularmente los agentes quimioterapéuticos tales como oxaliplatino o irinotecán, pueden también generar efectos adversos, que pueden ser similares a los inducidos por 5-FU, creando así un riesgo de sinergia en el desarrollo de la toxicidad así como en el tratamiento del tumor.

En particular, el oxaliplatino puede inducir de forma importante diarrea y leucopenia, que son las toxicidades ya convencionales inducidas por 5-FU (Graham J, Mushin M, Kirkpatrick P. Oxaliplatin. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3: 11-12). Además, se ha mostrado que oxaliplatino inhibe el metabolismo de 5-FU (Maindrault-Goebel F, *et al.* Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). Ann Oncol. 11 de noviembre de 2000 (11):1477-83).

Como resultado, dependiendo del agente quimioterapéutico que se use en combinación con 5-FU, se ha de encontrar un método de optimización individual particular de la dosis de 5-FU. Tal método debería determinar el intervalo en el que la concentración plasmática de 5-FU es

Se han realizado algunos intentos para optimizar la dosis de 5-FU administrada a pacientes en protocolos contra el cáncer. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, los resultados no son transponibles a otros protocolos, en particular si se cambia el modo de administración (y principalmente la duración de la infusión continua) de 5-FU, o si se combina 5-FU con un agente quimioterapéutico que puede influir en la farmacocinética de 5-FU, tal como oxaliplatino.

Gamelin *et al* (Gamelin, E *et al*. J Clin Oncol. mayo de 2008 1;26(13):2099-105) definió un método para adaptar la dosis de 5-FU en un tratamiento basado en la administración semanal de ácido folínico combinado con 5-FU en una infusión continua de 8 horas. Sin embargo, tal protocolo ya no se usa, puesto que los protocolos actuales combinan generalmente 5-FU con ácido folínico y otro fármaco quimioterapéutico, generalmente oxaliplatino o irinotecán. Además, los actuales protocolos usan infusiones continuas mucho más prolongadas de 5-FU.

Ychou *et al* (Ychou M, Duffour J, Kramar A, *et al*. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 52: 282-90) describen un método para incrementar la dosis de 5-FU en un tratamiento basado en un régimen bimensual con LV5FU2. Sin embargo, tal protocolo tampoco se usa ya más, puesto que los actuales protocolos generalmente combinan 5-FU con ácido folínico y otro fármaco quimioterapéutico, generalmente oxaliplatino o irinotecán. Además, el método descrito en Ychou *et al*. sólo está destinado a incrementar la dosis de 5-FU, y se aplica sistemáticamente un incremento excepto que se observe una toxicidad significativa (grado II-IV). De este modo, aunque este método permite incrementar la dosis de 5-FU e incrementar potencialmente la eficiencia del tratamiento, no permite prevenir la toxicidad grave al quedar en la ventana estrecha en la que los niveles plasmáticos de 5-FU son eficientes pero no tóxicos. El método de Ychou *et al*. todavía hace de este modo que el paciente tome un riesgo significativo, que no es aceptable en el tratamiento de primera línea.

En la presente solicitud, se ha encontrado un método para optimizar la siguiente dosis de 5-FU a administrar mediante infusión continua a un paciente tratado con un protocolo FOLFOX (5-FU en bolo e infusión continua de 46 horas, ácido folínico, y oxaliplatino), basado en la concentración plasmática de 5-FU medida a partir de una muestra de sangre tomada antes del final de la perfusión de 5-FU, y en un nuevo algoritmo de decisión.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere así a un método para determinar, a partir de una muestra sanguínea de un paciente que padece cáncer, la dosis $D(n+1)$ de 5-fluorouracilo (5-FU) para el siguiente ciclo de tratamiento ($n+1$), en el que

- cada ciclo i de tratamiento comprende:

- de 0 a 500 mg/m^2 de 5-fluorouracilo (5-FU) administrado en un bolo,
- de 0 a 600 mg/m^2 de ácido folínico o una sal del mismo,
- una dosis $D(i)$ (en mg/m^2) de 5-FU administrada en una infusión continua de 43 a 49 horas, y
- de 70 a 130 mg/m^2 de oxaliplatino; y

- dicha muestra de sangre se ha de tomar de dicho paciente en un ciclo n de tratamiento previo al menos 2 horas después del comienzo de la perfusión de 5-FU y antes del final de dicha perfusión,

comprendiendo dicho método:

- dosificar *in vitro* la concentración plasmática de 5-FU ([5-FU]) en la muestra de sangre
- calcular $D(n+1)$ dependiendo de $D(n)$ usando el siguiente esquema de decisión:

- si $[5\text{-FU}] < 100 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,40$,
- si $100 \leq [5\text{-FU}] < 200 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,30$,
- si $200 \leq [5\text{-FU}] < 300 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,20$,
- si $300 \leq [5\text{-FU}] < 400 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,10$,
- si $400 \leq [5\text{-FU}] < 550 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,05$,
- si $550 \leq [5\text{-FU}] \leq 600 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n)$,
- si $600 < [5\text{-FU}] < 700 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,95$,
- si $700 \leq [5\text{-FU}] < 800 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,90$,
- si $800 \leq [5\text{-FU}] < 900 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,85$,
- si $[5\text{-FU}] \geq 900$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,80$.

La presente divulgación también se refiere a un método para tratar un paciente que padece cáncer, que comprende:

- administrar a dicho paciente ciclos de tratamiento sucesivos, en el que cada ciclo de tratamiento i comprende:
 - de 0 a 500 mg/m² de 5-fluorouracilo (5-FU) administrado en un bolo,
 - de 0 a 600 mg/m² de ácido folínico o una sal del mismo,
 - una dosis $D(i)$ de 5-FU (en mg/m²) administrada en una perfusión de alrededor de 46 horas, y
 - de 70 a 130 mg/m² de oxaliplatino.
 - En cada ciclo i , tomar una muestra de sangre del paciente al menos 3 horas después del comienzo de la perfusión de 5-FU y antes del final de dicha perfusión, y dosificar *in vitro* la concentración plasmática de 5-FU ([5-FU]),
 - en el que
 - la dosis inicial $D(1)$ en el ciclo de tratamiento 1 es como máximo 2500 mg/m²
 - en cada ciclo i , la siguiente dosis $D(i+1)$ del siguiente ciclo de tratamiento $i+1$ se determina usando el siguiente esquema de decisión:
 - si $[5-FU] < 100$ µg/l, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,40$,
 - si $100 \leq [5-FU] < 200$ µg/l, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,30$,
 - si $200 \leq [5-FU] < 300$ µg/l, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,20$,
 - si $300 \leq [5-FU] < 400$ µg/l, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,10$,
 - si $400 \leq [5-FU] < 550$ µg/l, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,05$,
 - si $550 \leq [5-FU] < 600$ µg/l, entonces $D(n+1) = D(n)$,
 - si $600 < [5-FU] < 700$ µg/l, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,95$,
 - si $700 \leq [5-FU] < 800$ µg/l, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,90$,
 - si $800 \leq [5-FU] < 900$ µg/l, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,85$,
 - si $[5-FU] > 900$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,80$.
- Los métodos según la invención se refieren así a pacientes con cáncer tratados mediante un régimen FOLFOX o un régimen similar.
- El algoritmo de decisión descrito anteriormente se ha desarrollado y ensayado en pacientes con cáncer tras un régimen FOLFOX 4, FOLFOX 6 o FOLFOX 7:
- FOLFOX 4 (de Gramont A, *et al.* J Clin Oncol 15: 808-815, 1997; Maindrault-Goebel F, *et al.* Ann Oncol. noviembre de 2000; 11 (11):1477-83): un ciclo cada 15 días, que comprende
- bolo de 5-FU 400 mg/m²
- + elviorina (folinato de calcio, 100 mg/m²) en el día 1
- + 5-FU 46 horas (dosis inicial $D(1) = 2500$ mg/m² o menos si el paciente tiene una mayor sensibilidad a 5-FU; véase más abajo) partiendo en el día 1 y deteniéndose en el día 2
- + oxaliplatino 85 mg/m² en el día 1
- FOLFOX 6 (Tournigand C, *et al.* J Clin Oncol 15 de enero de 2004; 22(7):229-37; Maindrault-Goebel F, *et al.* Ann Oncol. noviembre de 2000; 11(11):1477-83): un ciclo cada 15 días, que comprende:
- bolo de 5-FU 400 mg/m²
- + elviorina (folinato de calcio, 100 mg/m²) en el día 1
- + 5-FU 46 horas (dosis inicial $D(1) = 2500$ mg/m² o menos si el paciente tiene una mayor sensibilidad a 5-FU; véase más abajo) partiendo en el día 1 y deteniéndose en el día 2
- + oxaliplatino 100 mg/m² en el día 1
- FOLFOX 7 (Maindrault-Goebel F, *et al.* Eur J Cancer. mayo de 2001; 37(8):1000-5): un ciclo cada 15 días, que comprende:
- bolo de 5-FU 400 mg/m²
- + elviorina (folinato de calcio, 100 mg/m²) en el día 1

+ 5-FU 46 horas (dosis inicial $D(1) = 2500 \text{ mg/m}^2$ o menos si el paciente tiene una mayor sensibilidad a 5-FU; véase más abajo) partiendo en el día 1 y deteniéndose en el día 2

5 + oxaliplatino 130 mg/m^2 en el día 1

Como se menciona en la sección de antecedentes, los algoritmos para optimizar la dosis de 5-FU no se pueden transponer desde un régimen de tratamiento particular a otro régimen de tratamiento específico realmente diferente.

10 Puesto que el algoritmo descrito anteriormente se ha elaborado y ensayado en pacientes con cáncer tratados con (regímenes FOLFOX anteriores), es exacto para estos regímenes particulares y para regímenes similares. De hecho, los parámetros tales como la duración de la infusión continua de 5-FU, la presencia de ácido folínico o de oxaliplatino no se pueden cambiar significativamente. Sin embargo, una pequeña variación en estos parámetros no altera la exactitud del algoritmo de decisión.

15 De este modo, los regímenes similares a los regímenes FOLFOX se pueden definir como regímenes que comprenden ciclos de tratamiento repetidos, estando dos ciclos sucesivos separados habitualmente por alrededor de dos semanas (los ciclos están separados por dos semanas en casos normales. Sin embargo, en el caso de toxicidad significativa observada después de un ciclo particular, el siguiente ciclo se puede retrasar alrededor de una o varias semanas, separando así los dos ciclos alrededor de tres semanas o más), comprendiendo cada ciclo de tratamiento:

- $0-500 \text{ mg/m}^2$ de 5-fluorouracilo (5-FU) administrado en un bolo,
- $0-600 \text{ mg/m}^2$ de ácido folínico o una sal del mismo,
- 25 - una dosis $D(i)$ (en mg/m^2) de 5-FU administrada en una infusión continua de 43 a 49 horas, y
- $70-130 \text{ mg/m}^2$ de oxaliplatino.

Cada ciclo i es preferentemente idéntico al ciclo previo ($i-1$), excepto por la dosis de 5-FU $D(i)$ administrada en una infusión continua, que se optimiza basándose en la concentración plasmática de 5-FU medida a partir de dicha muestra de sangre del paciente tomada durante la infusión continua de 5-FU del ciclo previo y en el algoritmo de decisión descrito anteriormente.

35 Como se mencionó anteriormente, la duración de la infusión continua de 5-FU puede no cambiarse significativamente en comparación con las 46 horas de los protocolos FOLFOX. Sin embargo, una variación de 5-10% no altera la exactitud del algoritmo, y de este modo la duración de la infusión continua de 5-FU puede estar comprendida entre 43 y 49 horas. En realizaciones preferidas, la duración de la infusión continua de 5-FU está comprendida sin embargo entre 44 y 48 horas, preferentemente 45 a 47 horas, y muy preferentemente es alrededor de 46 horas. Según la invención, la expresión “alrededor de”, cuando se aplica a un período de tiempo, pretende significar un incremento o disminución de media hora alrededor del valor especificado.

40 Los regímenes de tratamiento particulares sobre los que se ha elaborado y ensayado el algoritmo de decisión descrito anteriormente comprenden en cada ciclo i un bolo de 5-FU de 400 mg/m^2 . Sin embargo, contrariamente a la presencia de ácido folínico o de oxaliplatino en ciclos de tratamiento, la presencia de un bolo de 5-FU no es un parámetro crítico para la exactitud del algoritmo de decisión.

45 De hecho, cuando está presente, dicho bolo de 5-FU se administra antes del comienzo de la infusión continua de 5-FU. Habitualmente, cuando se administra un bolo de 5-FU, entonces la infusión de 5-FU de 43-49 horas sigue justamente al bolo de 5-FU. Además, 5-FU tiene una semivida muy corta en la sangre, y de este modo la concentración plasmática de 5-FU disminuye muy rápidamente tras el final del bolo de 5-FU, de manera que la dosis de bolo de 5-FU no afecta a la concentración plasmática mesetaria de 5-FU durante la infusión continua, y de este modo no tiene influencia sobre el algoritmo de decisión, con la condición sin embargo de que la dosis del bolo de 5-FU no exceda 500 mg/m^2 . Sin embargo, en realizaciones preferidas, cada ciclo de tratamiento i es tal que se administra una dosis de 5-FU de alrededor de 400 mg/m^2 en un bolo, como en los regímenes FOLFOX conocidos.

55 La expresión “alrededor de”, cuando se aplica a cualquier dosis del agente terapéutico (incluyendo 5-FU, ácido folínico, y oxaliplatino), pretende significar un incremento o disminución de 10% alrededor del valor especificado.

60 Como se mencionó anteriormente, el ácido folínico está necesariamente presente en cada ciclo de tratamiento i . El ácido folínico, es decir, ácido N-(5-formil-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahidropteroil)-L-glutámico, cuando se obtiene mediante síntesis química, se forma mediante una mezcla equimolar de sus dos formas diastereómeras (6R) (también denominada ácido D-folínico debido a que este isómero es dextrógiro) y (6S) (también denominada ácido L-folínico debido a que este isómero es levógiro). Se sabe que sólo el isómero (6,S) tiene la actividad farmacológica bien conocida del producto, mientras que el otro está totalmente desprovisto de ella. Aunque el ácido folínico o una sal del mismo se puede administrar como una mezcla racémica de ácido L- y D-folínico, cualquier dosis de ácido folínico o sal del mismo se expresa así como una dosis de ácido L-folínico. De este modo, cuando se menciona un intervalo de $0-600 \text{ mg/m}^2$ de ácido folínico, entonces significa que se administra al paciente una dosis de $0-600 \text{ mg/m}^2$ de

ácido L-folínico. Como resultado, si se administra una mezcla racémica de ácido L- y D-folínico, entonces la dosis total (ácido L- y D-folínico) de ácido folínico está comprendida entre 0-1200 mg/m², de manera que la dosis de ácido L-folínico está comprendida entre 0-600 mg/m².

En los regímenes de tratamiento particulares en los que se ha elaborado y ensayado el algoritmo de decisión descrito anteriormente, la dosis de ácido folínico (es decir, la dosis de ácido L-folínico) es 100 mg/m². El algoritmo de decisión puede ser así relevante para una dosis de 0-600 mg/m². En una realización preferida, la dosis de ácido folínico administrada en cada ciclo *i* está comprendida entre 24-360 mg/m², preferentemente 45-240 mg/m², más preferentemente 56-180 mg/m², incluso más preferentemente 80-120 mg/m². Lo más preferible, la dosis de ácido folínico administrada en cada ciclo 1 es alrededor de 100 mg/m², como en el régimen FOLFOX conocido.

Como se menciona anteriormente, el oxaliplatino está también presente necesariamente en cada ciclo de tratamiento *i*. Puesto que el algoritmo de decisión descrito anteriormente se ha elaborado y ensayado en tres regímenes FOLFOX distintos (FOLFOX 4, FOLFOX 6, y FOLFOX 7) con distintas cantidades de oxaliplatino, el algoritmo de decisión se puede generalizar a cualquier régimen de tratamiento con los parámetros descritos anteriormente y con una dosis de oxaliplatino administrada en cada ciclo comprendida entre 70 y 130 mg/m², preferentemente entre 85 y 130 mg/m². La dosis de oxaliplatino administrada al paciente en cada ciclo *i* es alrededor de 85, 100 o 130 mg/m², como en los regímenes FOLFOX 4, FOLFOX 6 y FOLFOX 7 conocidos.

Además, el algoritmo de decisión se ha validado adicionalmente en pacientes tratados con un régimen FOLFOX 4, FOLFOX 6 o FOLFOX 7 al que se añade la administración de un anticuerpo monoclonal (cetuximab o panitumumab) dirigido contra EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), o un anticuerpo monoclonal (bevacizumab) dirigido contra VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). De este modo, en una realización adicional del método según la invención descrito anteriormente, el tratamiento comprende además en cada ciclo *i* la administración al paciente de un anticuerpo monoclonal contra el cáncer, preferentemente un anticuerpo monoclonal dirigido contra EGFR o VEGF, preferentemente cetuximab, panitumumab o bevacizumab.

En la presente descripción, "D(*i*)" se refiere siempre a la dosis de 5-FU administrada al paciente en el ciclo *i* en una infusión continua de 43 a 49 horas. La determinación de la próxima dosis D(*n*+1) a administrar en el ciclo (*n*+1) depende de la dosis previa D(*n*) administrada en el ciclo *n*, y del valor de la concentración plasmática de 5-FU ([5-FU]) medido a partir de una muestra de sangre del paciente tomada durante la infusión continua de 5-FU del ciclo previo *n*. Para ser representativa, la concentración plasmática de 5-FU medida tiene que ser una concentración plasmática mesetaria de 5-FU.

5-FU tiene una semivida muy corta en la sangre, y la concentración plasmática de 5-FU disminuye así muy rápidamente tras el final de la infusión continua de 5-FU. Como resultado, para ser representativa, la muestra de sangre tomada del paciente en el ciclo previo *n* se ha de tomar antes del final de la infusión continua, y no después.

Además, los niveles plasmáticos de 5-FU alcanzan normalmente una meseta alrededor de 1 hora después del comienzo de la infusión continua de 5-FU. Para más seguridad, algunas veces se considera que la espera durante 1 hora y media tras el comienzo de la infusión continua de 5-FU permite estar seguros de que se ha alcanzado la meseta por la mayoría de los pacientes. Como resultado, la muestra de sangre se puede tomar al menos 1 hora, preferentemente al menos 1 hora y media, e incluso más preferentemente al menos 2 horas después del comienzo de la infusión continua y antes del final de dicha infusión continua.

Sin embargo, en algunos pacientes, el tiempo necesario para alcanzar una meseta de la concentración plasmática de 5-FU es mayor. De este modo, la muestra de sangre se toma en el ciclo previo *n* en la segunda mitad de la infusión continua de 5-FU. Ventajosamente, la muestra de sangre se ha tomado así en el ciclo *n* 15 minutos a 22 horas, preferentemente 30 minutos a 10 horas, más preferentemente 1 hora a 5 horas, y lo más preferible 2 a 3 horas antes del final de la infusión continua de 5-FU.

Como alternativa, puesto que la meseta se alcanza generalmente alrededor de 1 hora después del comienzo de la infusión continua de 5-FU, puede ser beneficioso para otros aspectos tomar la muestra de sangre para el análisis farmacocinético en la meseta tan pronto como sea posible después del comienzo de la infusión continua de 5-FU, es decir, tan pronto como sea posible después de al menos 1 hora, preferentemente al menos 1 hora y media, e incluso más preferentemente 2 horas después del comienzo de la infusión continua. De hecho, la infusión continua es durante alrededor de 46 horas, y los pacientes habitualmente desean permanecer en el hospital el tiempo más corto posible. Mientras que el montaje de la infusión continua de 5-FU debería hacerse por una persona cualificada en el hospital, hay actualmente dispositivos de suministro que pueden permitir entonces que el paciente se vaya a casa y permanezca en casa durante el resto de la infusión continua. Esto permitiría entonces mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, con la condición de que la muestra de sangre necesaria para el análisis farmacocinético y el cálculo de la siguiente dosis de 5-FU mediante infusión continua se tome antes de que el paciente abandone el hospital.

Puesto que los niveles plasmáticos de 5-FU alcanzan normalmente una meseta alrededor de 1 hora después del comienzo de la infusión continua de 5-FU, en otro ejemplo preferido la muestra de sangre se toma en un ciclo previo

n al menos 1 hora después del comienzo de la infusión continua de 5-FU pero en la primera mitad de la infusión continua, es decir, entre 1 hora y 23 horas después del comienzo de la infusión continua de 5-FU, preferentemente entre 1 hora y media y 10 horas después del comienzo de la infusión continua de 5-FU, preferentemente entre 1 hora y media y 5 horas después del comienzo de la infusión continua de 5-FU, preferentemente entre 1 hora y media y 3 horas después del comienzo de la infusión continua de 5-FU, o entre 2 horas y 5 horas después del comienzo de la infusión continua de 5-FU, preferentemente entre 2 horas y 4 horas o entre 2 horas y 3 horas después del comienzo de la infusión continua de 5-FU.

En los regímenes de pacientes con cáncer, una dosis inicial de 5-FU D(1) se ha de administrar en una infusión continua de 43-49 horas en el ciclo 1. Esta dosis se fija normalmente a una dosis estándar de alrededor de 2500 mg/m² (que es la dosis estándar usada en regímenes FOLFOX), excepto en casos en los que se ha determinado que el paciente presenta una mayor sensibilidad a 5-FU.

Por "mayor sensibilidad a 5-FU" se quiere decir un incremento en dicho sujeto, en comparación con un sujeto de control, del porcentaje de 5-FU que se metaboliza mediante la ruta anabólica. En un "sujeto de control", sólo 20% del 5-FU administrado se metaboliza mediante la ruta anabólica, mientras que el 80% del 5-FU administrado se metaboliza mediante DPD en la ruta catabólica. En un paciente con una mayor sensibilidad a 5-FU, el porcentaje de 5-FU que se metaboliza mediante la ruta anabólica aumenta debido a una deficiencia total o parcial de DPD, y preferentemente al menos 40%, al menos 60%, al menos 80%, al menos 90%, o al menos 95% del 5-FU administrado es metabolizado por la ruta anabólica.

En el caso de un paciente con una mayor sensibilidad a 5-FU, la dosis inicial D(1) disminuye, y el algoritmo de decisión se aplica entonces de la misma manera. De esta forma, no hay riesgo de toxicidad de grado elevado, y en el peor de los casos se deberían obtener sólo toxicidades benignas de grado I. El método según la invención que usa el algoritmo de decisión permite entonces optimizar la dosis D(i) de 5-FU en cada ciclo a fin de alcanzar la dosis tolerable máxima.

De este modo, el paciente se ha sometido preferentemente al diagnóstico de mayor sensibilidad a 5-FU antes del comienzo del tratamiento, y la dosis inicial D(1) se determina dependiendo del diagnóstico obtenido.

En un ejemplo preferido del método según la invención, la dosis D(1) de 5-FU administrada en una infusión continua en el ciclo 1 es como máximo alrededor de 2500 mg/m², y se ha determinado basándose en el diagnóstico de pretratamiento de una posible mayor sensibilidad de dicho paciente a 5-FU.

La solicitud 1.712.643 se refiere a métodos para diagnosticar una mayor sensibilidad a 5-FU de un sujeto.

De forma breve, el diagnóstico de una mayor sensibilidad de dicho paciente a 5-FU se lleva a cabo preferentemente a partir de al menos una muestra biológica de dicho paciente combinando al menos dos de los siguientes ensayos *in vitro*:

- a) el análisis de la presencia de una mutación significativa en el gen de DPD,
- b) la medida de la concentración plasmática de uracilo, y
- c) la medida de la relación de concentraciones plasmáticas de dihidrouracilo/concentración plasmática de uracilo (relación UH₂/U).

Por una "muestra biológica" se quiere decir cualquier muestra tomada del paciente, incluyendo una muestra de sangre, una muestra de órgano (por ejemplo una biopsia), una muestra de médula ósea, etc. Para medir las concentraciones plasmáticas de uracilo y de dihidrouracilo, dicha muestra biológica es preferentemente una muestra de sangre o de plasma. Para el análisis de la presencia de una mutación significativa en el gen de DPD, dicha muestra puede ser una muestra biológica procedente de dicho paciente que comprende células nucleadas, incluyendo una muestra de sangre, una muestra de órgano (por ejemplo, células aisladas a partir de un ganglio linfático parcialmente metastatizado tomadas de dicho paciente). Preferentemente, en todos los casos, dicha muestra biológica es una muestra de sangre o de plasma.

Una "mutación" en el gen de DPD significa cualquier modificación de la secuencia nucleica del gen de DPD, incluyendo sustituciones (transversiones así como transiciones), supresiones e inserciones.

Una "mutación significativa" en el gen de DPD se define como una mutación que genera una disminución de la actividad enzimática de DPD. Preferentemente, una mutación significativa en el gen de DPD da como resultado una disminución de la actividad enzimática de DPD de al menos 50%, al menos 50%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90% de la actividad enzimática de DPD. Tales mutaciones son conocidas por el experto. De forma notable, las mutaciones en el gen de DPD de la siguiente Tabla 1 se consideran mutaciones significativas del gen de DPD

Tabla 1. Mutaciones significativas conocidas en el gen de DPD

Mutación	Posición en el gen de DPD	Consecuencia a nivel del gen de DPD	Consecuencia a nivel del gen de la proteína DPD
R21 Stop (=C61T)	exón 2	Sustitución de citosina por timina en la posición 61	codón de parada temprano => sin actividad de DPD
Del TCAT295	exón 4	Supresión de 4 bases en la posición 295	codón de parada temprano => sin actividad de DPD
L155Stop (=T464A)	exón 5	Sustitución de timina por adenina en la posición 464	codón de parada temprano => sin actividad de DPD
Del T812	exón 8	Supresión de timina en la posición 812	codón de parada temprano => sin actividad de DPD
Del TG1039	exón 10	Supresión de 4 base en la posición 1039	codón de parada temprano => sin actividad de DPD
E386Stop (=G1156T)	exón 11, codón 386	Sustitución de guanina por timina en la posición 1156	codón de parada temprano => sin actividad de DPD
I560S (=T1679G)	exón 13,	Sustitución de timina por guanina en la posición 1679	cambio conformacional => pérdida parcial o completa de la actividad de DPD
Del C1897	exón 14	Supresión de citosina en la posición 1897	codón de parada en el sitio de unión a sustrato de DPD => pérdida completa en la actividad de DPD en un paciente
IVS14+1G >A	intrón 14	Sustitución de guanina por adenina al comienzo del intrón	supresión completa del exón 14 durante transcripción de ARN pre-mensajero (pérdida de 165 pb) => pérdida completa de la actividad de DPD
D949V (=A2846T)	exón 22	Sustitución de adenina por timina en la posición 2846	interferencia directa con función [4Fe-4S] alterada, de unión a cofactor o de transporte de electrones

Las mutaciones significativas tales como las descritas en la Tabla 1 se pueden detectar a partir de una muestra de sangre usando cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden usar sondas y ensayos de hibridación, micromatrices o secuenciación.

Las concentraciones plasmáticas de uracilo y de dihidrouracilo se pueden medir a partir de una muestra de sangre de plasma usando cualquier tecnología conocida por los expertos en la técnica. Principalmente, estas concentraciones se pueden medir a partir de una muestra de sangre o de plasma usando HPLC con detección mediante UV, usando una columna de HPLC con una fase estacionaria compuesta de partículas de carbono esféricas totalmente porosas tales como columnas Hypercarb™ vendidas por Thermo Electron (Courtaboeuf, Francia).

Todavía más preferentemente, en un método según la invención que incluye el diagnóstico de una mayor sensibilidad de dicho paciente a 5-FU a partir de al menos una muestra biológica de dicho paciente combinando al menos dos de los ensayos *in vitro*, se han realizado los tres ensayos *in vitro* y se ha determinado la dosis inicial D(1) usando el siguiente algoritmo de decisión:

(a) Si

- no se ha detectado ninguna mutación significativa en el gen de DPD y la concentración plasmática de uracilo es menor que 15 µg/l, o

- no se ha detectado ninguna mutación en el gen de DPD y la concentración plasmática de uracilo es al menos 15 µg/l pero la relación UH_2/U es al menos 6,

entonces se administra al paciente en el ciclo 1 una dosis estándar D(1) de 2500 mg/m².

(b) En todos los otros casos,

- si $6 \leq \text{relación } UH_2/U$, entonces D(1) es 1750 mg/m²
- si $3 \leq \text{relación } UH_2/U < 6$, entonces D(1) es 1250 mg/m²
- si $1 \leq \text{relación } UH_2/U < 3$, entonces D(1) es 750 mg/m²
- si la relación $UH_2/U < 1$, entonces el paciente no se trata preferentemente con 5-FU.

Usando tal protocolo para detectar pacientes con mayor sensibilidad a 5-FU antes de cualquier administración de 5-FU, la dosis inicial D(1) de 5-FU administrada en el ciclo 1 se adapta, y no se observa normalmente ninguna toxicidad grave. De forma más precisa, usando este protocolo de detección temprana de una mayor sensibilidad a 5-FU y de adaptación de la dosis, habitualmente no se observa toxicidad o sólo se observan toxicidades de grado 1 después del primer ciclo de tratamiento.

Los métodos descritos anteriormente, en los que la siguiente dosis de 5-FU administrada en una infusión de 43-49 horas en el siguiente ciclo se pueden aplicar entonces habitualmente sin que se observen toxicidades de al menos grado 2. Puesto que la deficiencia de DPD es realmente el factor principal implicado en la toxicidad de 5-FU, la detección temprana de una mayor sensibilidad a 5-FU y la adaptación de la primera dosis del ciclo D(1) de 5-FU administrada en una infusión de 43-49 horas permiten evitar la aparición de toxicidades de al menos grado 2 en casi todos los casos. Los métodos descritos anteriormente según la invención se pueden aplicar así sin ninguna modificación en casi todos los casos.

- 10 Sin embargo, si en casos muy raros se observan toxicidades de al menos grado 2, entonces se puede usar el siguiente protocolo descrito en la Tabla 2 a continuación, dependiendo del tipo de toxicidad observada:

Tipo de toxicidad (Grado CTCAE V3.0)	Dosis inicial (mg/m ² /ciclo)	
	Bolo de 5-FU	Infusión continua de 5-FU durante 43-49 h
	400 mg/m ² día 1	2500 mg/m ² o menos si se ha detectado una mayor sensibilidad a 5-FU
	Adaptación de dosis de 5-FU en el ciclo 2 (mg/m ² /ciclo)	
Anemia (todos los grados)	Sin modificación	Sin modificación
Nausea y/o vomito Grado 4 a pesar de pre-medicación	Terapia antiemética adaptada El tratamiento se detiene si no es tolerable	
Neutropenia o Trombopenia Grado 3 o 4	300 entonces 200 *	disminución del 20%**
Neutropenia Febril definida como fiebre grado 2 (medida oral > 38°C o 3 elevaciones > 38°1C en 24 horas), asociada a una neutropenia de grado 4.		
Diarrea Grado 3 o 4		
Estomatitis Grado 3 o 4		
Toxicidad cardíaca ≥ Grado 2	Tratamiento detenido	
Toxicidad cutánea Grado 3 o 4	300 entonces 200 *	disminución del 20%**
Alergia Grado 3 o 4	Tratamiento detenido	
Neurocerebelosa	Tratamiento detenido	
Alopecia (todos los Grados)	Sin modificación	Sin modificación
Tolerancia local (todos los Grados)	Sin modificación	Sin modificación
Otra toxicidad claramente ligada a un fármaco quimioterapéutico	Sin modificación 300 entonces 200 * Tratamiento detenido	Sin modificación disminución del 20%** Tratamiento detenido
- Grado 1 y 2		
- Grado 3		
- Grado 4		

*5-FU: En el caso de recidiva de toxicidad hematológica después de dos reducciones de dosis, se detiene la administración de un bolo de 5-FU.
Ácido folínico: las dosis de ácido folínico no se modifican habitualmente.
**: en comparación con la dosis primitiva de 5-FU (en mg) administrada en el ciclo de tratamiento anterior

- 15 Los métodos según la invención están destinados a pacientes que padecen enfermedades que se pueden tratar usando un régimen FOLFOX o un régimen similar. Tales enfermedades incluyen principalmente cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer de conductos hepáticos, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, o cáncer de mama.

Descripción de los dibujos

- 20 Figura 1. Distribución de las dosis óptimas de 5-FU en infusión continua de 46 horas. Para cada intervalo de dosis óptima, la dosis óptima se expresa como un porcentaje de la dosis estándar de 2500 mg/m²/ciclo, y se indica el número de pacientes para los que se encontró que la dosis fue óptima.
- 25 Figura 2. Eficiencia del tratamiento a 3 meses en 119 pacientes. Se representa el número (barras grises) y porcentaje (barras negras) de 119 pacientes tratados durante 3 meses usando el método de adaptación de 5-FU según la invención que presenta a los 3 meses una respuesta completa al tratamiento (CR), una respuesta parcial al tratamiento (PR), una enfermedad estable (SD) o una enfermedad progresiva (PD). Los porcentajes de pacientes se indican con respecto a sus barras negras respectivas.
- 30 Figura 3. Eficiencia del tratamiento a 6 meses en 101 pacientes. Se representa el número (barras grises) y porcentaje (barras negras) de 101 pacientes tratados durante 6 meses usando el método de adaptación de 5-FU según la invención que presenta a 6 meses una respuesta completa al tratamiento (CR), una respuesta parcial al tratamiento (PR), una enfermedad estable (SD) o una enfermedad progresiva (PD). Los porcentajes de pacientes se indican con respecto a sus barras negras respectivas.

Ejemplos

El método reivindicado se usó en un estudio que comprende 119 pacientes tratados mediante un régimen FOLFOX a fin de determinar la capacidad del método para incrementar la eficiencia del tratamiento y disminuir la toxicidad del tratamiento.

Pacientes y métodos

Pacientes

Las características de los 119 pacientes ensayados se describen en la siguiente Tabla 3:

Características	Número de pacientes
Edad (media $\pm$ se)	63 $\pm$ 10
Tumor primario	
Colon	79
Recto	40
Número de sitios de metástasis:	
1	75
Número de sitios de metástasis:	
2	33
3	5
>3	5
Sitios de metástasis	
Hígado	57
Pulmón	5
Ambos	41
>2	16
Metástasis	
Síncrona	109
Asíncrona	10
Estado de comportamiento	
0	68
1	37
2	14

Tratamiento administrado

A los pacientes se les diagnosticó primero en busca de la presencia de una posible mayor sensibilidad a 5-FU según el método descrito anteriormente en la descripción general.

Los pacientes se trataron entonces siguiendo uno de los tres regímenes FOLFOX 4, FOLFOX 6 o FOLFOX 7 descritos anteriormente en la descripción general, excepto que la dosis inicial de 5-FU administrada en una infusión continua de 46 horas se adaptó si fue necesario dependiendo del diagnóstico de la mayor sensibilidad a 5-FU.

En cada ciclo, la siguiente dosis de 5-FU para la infusión continua de 46 horas se calculó según el método de la presente invención.

Resultados

Dosis inicial de 5-FU para la infusión continua de 46 horas

Basándose en la detección previa de una posible mayor sensibilidad a 5-FU, la dosis inicial de 5-FU para la infusión continua de 46 horas del primer ciclo se adaptó según lo siguiente:

Tabla 4. Adaptación de la dosis inicial de 5-FU para la infusión continua de 46 horas

D (ciclo 1) (% de estándar)	Número de pacientes	% de pacientes
≥ 100	96	80,7
$50 < D < 100$	16	13,4
≤ 50	6	5,1

Dosis óptima de 5-FU para la infusión continua de 46 horas

Usando el método de adaptación según la invención, que permite calcular en cada ciclo la siguiente dosis de 5-FU para la infusión continua de 46 horas, la dosis de cada paciente se estabilizó a una dosis óptima.

El intervalo de dosis óptimas obtenidas, expresado como el porcentaje de la dosis estándar 2500 mg/m²/ciclo, se representa en la Figura 1, y en la siguiente Tabla 5:

Tabla 5. Dosis óptima de 5-FU para la infusión continua de 46 horas

Dóptima (% de estándar)	Número de pacientes	% de pacientes
< 90	16	13,7
90 ≤ D ≤ 110	46	39,3
> 110	55	47,0
> 120	27	23,1

Los resultados muestran claramente que la dosis óptima ha cambiado de la dosis estándar (± 10%) en la mayoría de los pacientes (60,7%). De forma más precisa, la dosis óptima:

- disminuye en más de 10% (dosis óptima < 2250, 13,7% de pacientes) o aumenta en más de 10% (dosis óptima > 2750, 47,0% de pacientes) en comparación con la dosis estándar en 60,7% de pacientes. Además, la dosis óptima aumentó en más de 20% (dosis óptima > 3000) en comparación con la dosis estándar en 23,1% de pacientes, lo que representa una proporción significativa de pacientes.
- se mantiene a la dosis estándar +/- 10% en sólo 39,3% de pacientes.

Estos resultados destacan la ineptitud de las dosis estándar y de este modo la importancia del método según la invención.

Respuesta objetiva

La eficiencia del tratamiento a los 3 y 6 meses se presenta en las Figuras 2 y 3, respectivamente.

Mientras que con los regímenes FOLFOX estándar (sin adaptación de la dosis de 5-FU) habitualmente se observa una respuesta objetiva (respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR)) de 40-45% a los 3 meses, los pacientes tratados con el método adaptable según la invención tuvieron una respuesta objetiva significativamente mayor, de 69,7% (véase la Figura 2).

A los 6 meses, la respuesta objetiva de los pacientes tratados con el método flexible según la invención fue todavía de 69% (véase la Figura 3).

En la siguiente Tabla 6 se resumen los datos con respecto a la supervivencia global de los pacientes y la supervivencia libre de progresión:

Tabla 6. Estadística de la supervivencia de los pacientes

Supervivencia libre de progresión	
Media (meses)	19
Mediana (meses)	16
A 1 año	56%
A 2 años	37%
Supervivencia global	
Media (meses)	32
Mediana (meses)	28
A 1 año	87%
A 2 años	57,5%

Como se menciona anteriormente, las dosis óptimas se hubieron de adaptar en la mayoría de los pacientes. En particular, alrededor de un cuarto de todos los pacientes recibió una dosis óptima de 5-FU en la infusión continua de 46 horas de más de 3000 mg/m²/ciclo. Obviamente, si la dosis de 5-FU en la infusión continua de 46 horas no aumentó en estos pacientes, habrían recibido una dosis subóptima demasiado baja de 5-FU y no hubiesen respondido al tratamiento.

Los resultados obtenidos muestran claramente así que el método de adaptación de 5-FU según la invención permite incrementar significativamente la eficiencia del tratamiento.

Toxicidad

Además de la eficiencia incrementada del tratamiento, el método de adaptación de 5-FU según la invención también permitió disminuir significativamente las toxicidades observadas inducidas por el tratamiento.

A los 3 meses, las toxicidades fueron como se describe en la siguiente tabla 7:

Tabla 7: Toxicidad a los 3 meses

A 3 meses	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
grado 0 de toxicidad (sin toxicidad)	115	96,6
grado 1 de toxicidad	2	1,68
grado 2 de toxicidad	1	0,84
grado 3 de toxicidad	1	0,84
grados 0 o 1 de toxicidad	117	98,3
grados 2 o 3 de toxicidad	2	1,7

Durante todo el tratamiento, las toxicidades fueron como se describe en la siguiente tabla 8:

Tabla 8. Toxicidad durante todo el tratamiento

Durante todo el tratamiento	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
grado 0 de toxicidad (sin toxicidad)	108	92,3
grado 1 de toxicidad	5	4,3
grado 2 de toxicidad	2	1,7
grado 3 de toxicidad	2	1,7
grados 0 o 1 de toxicidad	113	96,6
grados 2 o 3 de toxicidad	4	3,4

De este modo, mientras que se observan habitualmente toxicidades debido a 5-FU en el 20-25% de los pacientes usando un protocolo FOLFOX estándar, sólo 7,7% y 3,4% de pacientes tratados con el método de adaptación de 5-FU según la invención presentaron una toxicidad (todos los grados o los grados 2 y 3) respectivamente.

Conclusión

A la vista de los resultados anteriores, está claro de este modo que el método de adaptación de 5-FU según la invención permite mejorar significativamente el tratamiento de los pacientes incrementando simultáneamente la eficiencia del tratamiento (y de este modo el porcentaje de respuesta objetiva) y disminuyendo las toxicidades debido a la administración de 5-FU (mejorando así la calidad de vida de los pacientes).

Bibliografía

de Gramont A, Bosset JF, Milan C, *et al.*: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a french intergroup study. J Clin Oncol 15: 808-815, 1997

Documento EP 1 712 643

Etienne M C, Lagrange J L, Dassonville O, *et al.*: Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. J Clin Oncol 12: 2248-2253, 1994

Gamelin E., Boisdron-Celle M., Guerin-Meyer V., Delva R., Lortholary A., Genevieve F., Larra F., Ifrah N., Robert J. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, and 5-fluorouracil pharmacokinetic parameters and tolerance in patients with advanced colorectal cancer. A potential interest for predicting 5-FU toxicidad and for determining optimal 5-FU dosage. J Clin Oncol, 1999, 17, 1105-1110

Gamelin E., Boisdron-Celle M., Delva R., Regimbeau C., Cailleux P.E., Alleaume C., Maillet M.L., Goudier M.J., Sire M., *et al.* Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. J. Clin. Oncol., 1998, 16 (4), 1470-1478

Gamelin E., Boisdron-Celle M. Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer. Status of the art. Crit Rev Oncol Hematol, 1999, 30, 71-79

Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, Dorval E, Piot G, Morel A, Boisdron-Celle M. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1 de mayo de 2008; 26(13):2099-105.

- 5 Graham J, Mushin M, Kirkpatrick P. Oxaliplatin. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3: 11-12
- 10 Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, Andre T, Carola E, Gilles V, Lotz JP, Tournigand C, Mabro M, Molitor JL, Artru P, Izrael V, Krulik M. dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR)*. *Ann Oncol*. Nov. de 2000; 11(11):1477-83.
- 15 Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, Andre T, Carola E, Mabro M, Artru P, Gilles V, Lotz JP, Izrael V, Krulik M; *Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR)*. High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer*. Mayo de 2001; 37(8):1000-5.
- 20 Tournigand C, Andre T, Achille E *et al*. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, 15 de enero de 2004; 22(7):229-37
- Ychou M, Duffour J, Kramar A, *et al*. Individual 5-FU adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 52: 282-90.

REIVINDICACIONES

1. Método para determinar a partir de una muestra de sangre en un paciente que padece cáncer la dosis $D(n+1)$ de 5-fluorouracilo (5-FU) para el siguiente ciclo de tratamiento $(n+1)$, en el que

- cada ciclo i de tratamiento comprende:

- de 0 a 500 mg/m^2 de 5-fluorouracilo (5-FU) administrado en un bolo,
- de 0 a 600 mg/m^2 (más o menos 20%) de ácido folínico o una sal del mismo,
- una dosis $D(i)$ (en mg/m^2) de 5-FU administrada en una infusión continua de 43 a 49 horas, y
- de 70 a 130 mg/m^2 de oxaliplatino; y

- dicha muestra de sangre que ha sido tomada de dicho paciente en un ciclo n de tratamiento previo al menos 1 hora después del comienzo de la perfusión de 5-FU y antes del final de dicha perfusión,

- comprendiendo dicho método:

- dosificar *in vitro* la concentración plasmática de 5-FU ([5-FU]) en la muestra de sangre

- calcular $D(n+1)$ dependiendo de $D(n)$ usando el siguiente esquema de decisión:

- si $[5\text{-FU}] < 100 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,40$,
- si $100 \leq [5\text{-FU}] < 200 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,30$,
- si $200 \leq [5\text{-FU}] < 300 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,20$,
- si $300 \leq [5\text{-FU}] < 400 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,10$,
- si $400 \leq [5\text{-FU}] < 550 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 1,05$,
- si $550 \leq [5\text{-FU}] \leq 600 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n)$,
- si $600 < [5\text{-FU}] < 700 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,95$,
- si $700 \leq [5\text{-FU}] < 800 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,90$,
- si $800 \leq [5\text{-FU}] < 900 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,85$,
- si $[5\text{-FU}] \geq 900$, entonces $D(n+1) = D(n) \times 0,80$.

2. Método según la reivindicación 1, en el que la duración de la infusión continua de 5-FU en cada ciclo i es de 46 horas.

3. Método según la reivindicación 1 o 2, en el que la dosis de 5-FU administrada en un bolo en cada ciclo i es de 400 mg/m^2 .

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la dosis de ácido folínico o sal del mismo administrada al paciente en cada ciclo i es de 100 mg/m^2 .

5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la dosis de oxaliplatino administrada al paciente en cada ciclo i es de 85, 100 o 130 mg/m^2 .

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el tratamiento comprende además la administración al paciente en cada ciclo i de un anticuerpo monoclonal contra el cáncer.

7. Método según la reivindicación 6, en el que dicho anticuerpo monoclonal contra el cáncer es cetuximab, panitumumab o bevacizumab.

8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la muestra de sangre se ha tomado en el ciclo n de 15 minutos a 22 horas antes del final de la infusión continua de 5-FU.

9. Método según la reivindicación 8, en el que la muestra de sangre ha sido tomada en el ciclo n de 2 a 3 horas antes del final de la infusión continua de 5-FU.

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la muestra de sangre se ha tomado en el ciclo n entre 1 hora y 5 horas después del comienzo de la infusión continua de 5-FU.

11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la dosis $D(1)$ de 5-FU administrada en una infusión continua en el ciclo 1 es como máximo 2500 mg/m^2 , y se ha determinado basándose en el diagnóstico de pretratamiento de una posible sensibilidad aumentada de dicho paciente a 5-FU.

12. Método según la reivindicación 11, en el que el diagnóstico de una posible hipersensibilidad de dicho paciente a 5-FU se lleva a cabo a partir de al menos una muestra biológica de dicho paciente combinando al menos dos de los siguientes ensayos *in vitro*:

- 5 a) el análisis de la presencia de una mutación significativa en el gen de DPD,
- b) la medida de la concentración plasmática de uracilo, y
- 10 c) la medida de la relación de concentraciones plasmáticas de dihidrouracilo/concentración plasmática de uracilo (relación UH_2/U).

13. Método según la reivindicación 12, en el que los tres ensayos *in vitro* se han llevado a cabo y la dosis inicial D(1) se ha determinado usando el siguiente algoritmo de decisión:

- 15 (a) Si
 - no se ha detectado ninguna mutación significativa en el gen de DPD y la concentración plasmática de uracilo es menor que 15 $\mu\text{g/l}$, o
 - 20 - no se ha detectado ninguna mutación en el gen de DPD y la concentración plasmática de uracilo es al menos 15 $\mu\text{g/l}$ pero la relación UH_2/U es de al menos 6,

entonces se administra al paciente en el ciclo 1 una dosis estándar D(1) de 2500 mg/m^2 .
- 25 (b) En todos los otros casos,
 - si $6 \leq \text{relación } UH_2/U$, entonces D(1) es 1750 mg/m^2
 - si $3 \leq \text{relación } UH_2/U < 6$, entonces D(1) es 1250 mg/m^2
 - si $1 \leq \text{relación } UH_2/U < 3$, entonces D(1) es 750 mg/m^2
 - 30 - si la relación $UH_2/U < 1$, entonces preferentemente el paciente no se trata con 5-FU.

14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho paciente padece cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer de conductos hepáticos, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, o cáncer de mama.

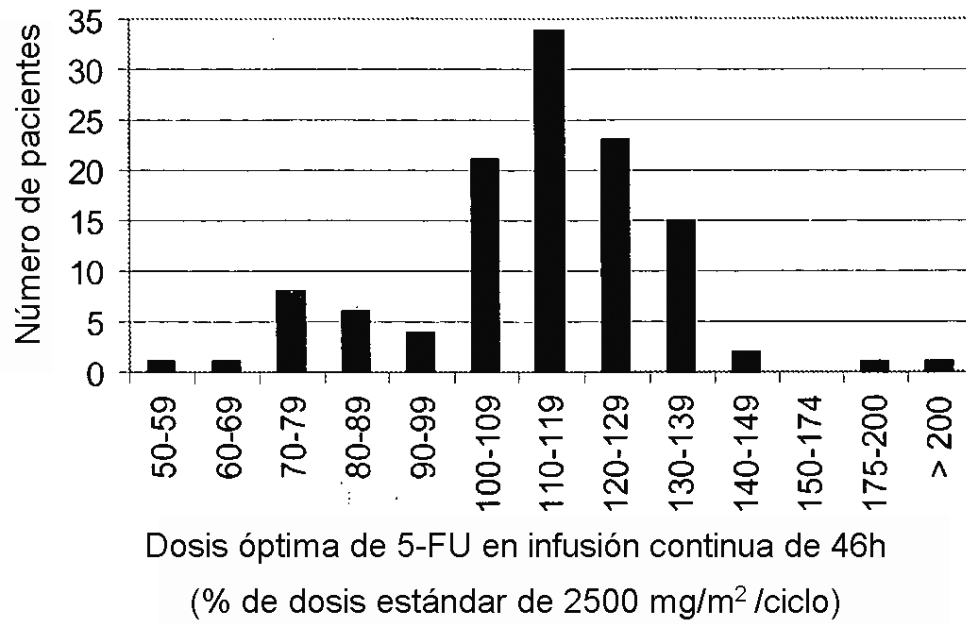


Figura 1

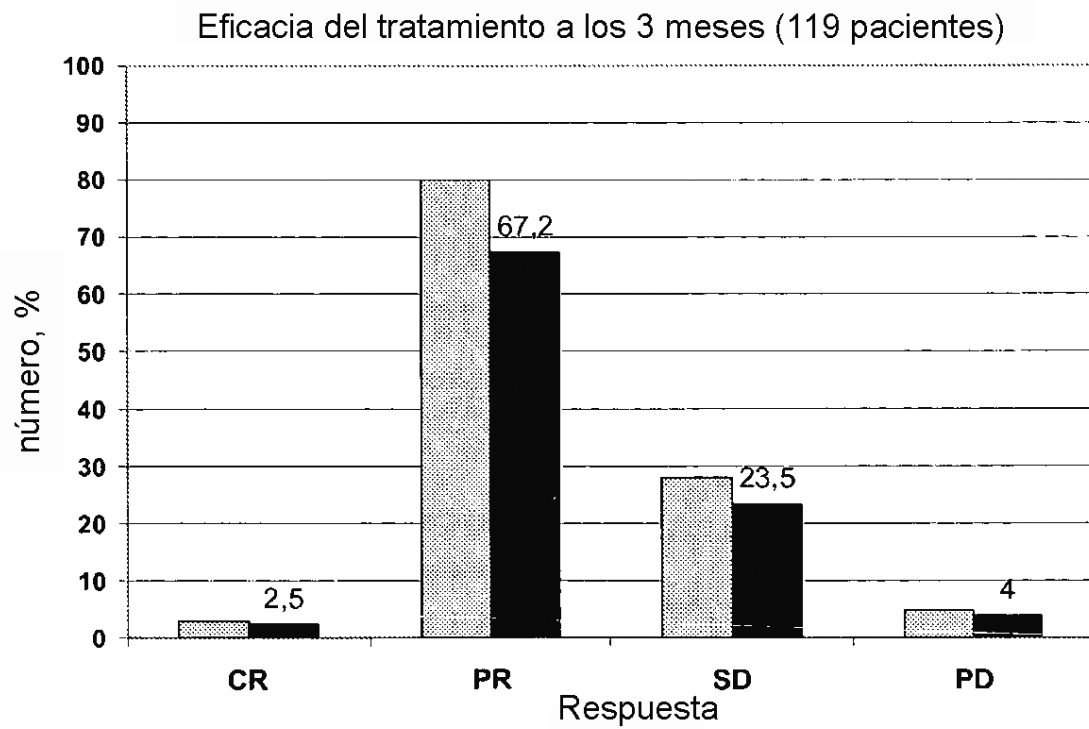


Figura 2

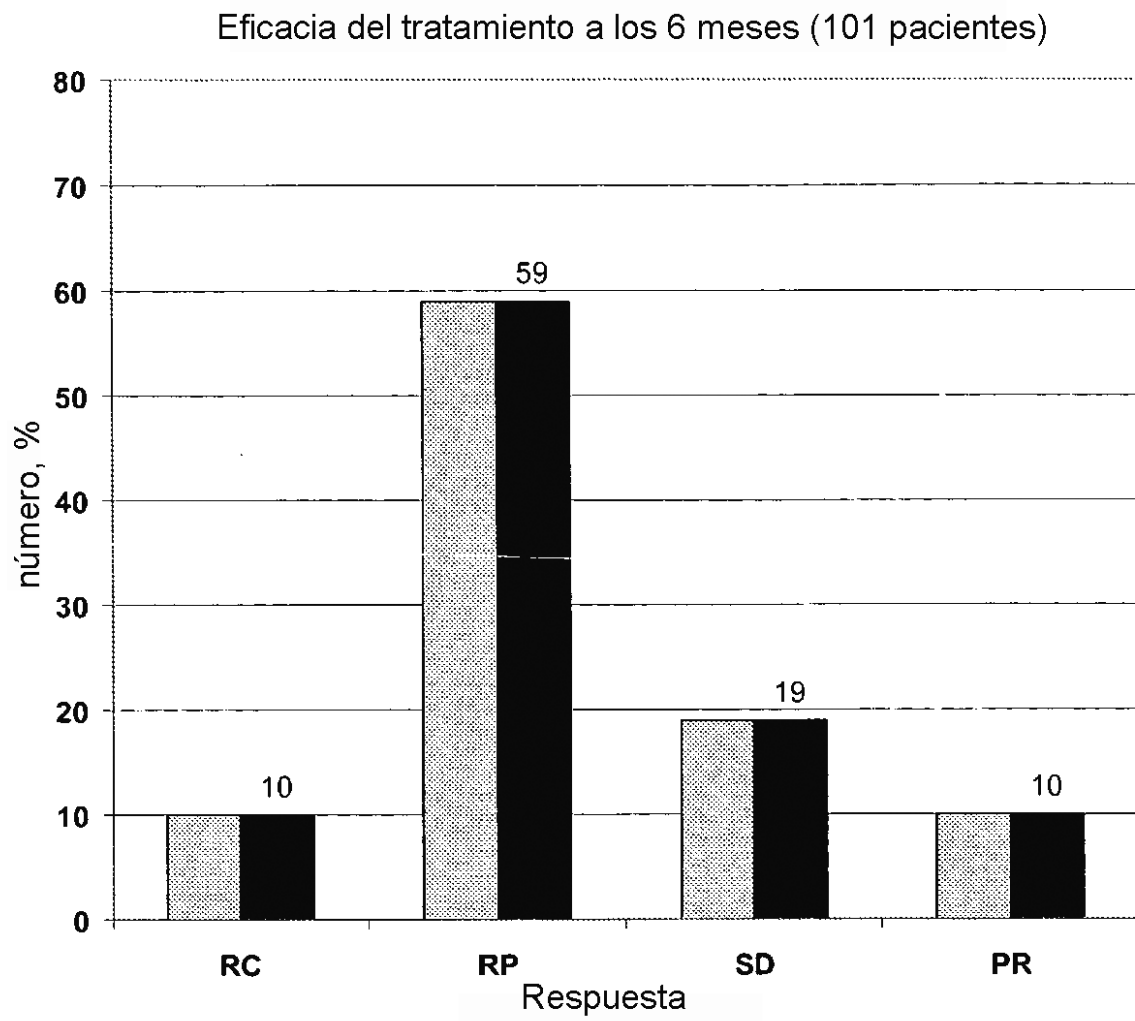


Figura 3