

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 450**

51 Int. Cl.:

A61K 38/12 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2008 E 11009510 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2441464**

54 Título: **Ligandos de integrinas para su uso en el tratamiento del cáncer de colon**

30 Prioridad:

18.01.2007 WO PCT/US2007/001446
18.07.2007 EP 07014070

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2014

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

KRUEGER, STEFAN;
GOODMAN, SIMON;
HARSTRICK, ANDREAS;
PICARD, MARTIN ANDREAS;
NIPPGEN, JOHANNES;
GRIMM, ULRIKE;
STUPP, ROGER y
WELLER, MICHAEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 472 450 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

Ligandos de integrinas para su uso en el tratamiento del cáncer de colon

Área técnica de la invención:

5 La presente invención hace referencia a una forma de terapia específica para el tratamiento del cáncer, especialmente de tumores y metástasis tumorales, que comprende la administración de ligandos de integrinas junto con agentes co-terapéuticos contra el cáncer u otras formas de terapia co-terapéutica contra el cáncer que presenten una eficacia sinérgica o aditiva cuando se administran junto con dicho ligando de integrina, tales como agentes quimioterapéuticos, inmunoterapéuticos, incluyendo anticuerpos, radioinmunoconjugados e inmunocitocinas y/o terapia de radiación. De manera más específica, la presente invención hace referencia al uso de al menos un
10 ligando de integrina específico para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en donde el medicamento se va a utilizar en combinación con

a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, y

15 b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando de integrina específico y de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes. Adicionalmente, la presente invención hace referencia a métodos de tratamiento que utilizan dicho medicamento. Preferiblemente, la administración del medicamento puede realizarse de manera controlada en el tiempo. La terapia da como resultado un aumento potencial sinérgico del efecto de inhibición de cada agente terapéutico individual sobre la proliferación de células tumorales y células endoteliales tumorales, produciendo, preferiblemente, un tratamiento más efectivo que el observado administrando un solo componente individual, de forma conjunta o en otro régimen de terapia que no sea el régimen de la presente
20 invención.

Antecedentes de la invención:

25 Se sabe que las células endoteliales vasculares contienen al menos tres integrinas dependientes de RGD, que incluyen receptores de vitronectina $\alpha_v\beta_3$ o $\alpha_v\beta_5$, además de los receptores de colágeno tipo I y IV $\alpha_v\beta_1$ y $\alpha_2\beta_1$, receptores de laminina $\alpha_3\beta_1$ y $\alpha_3\beta_1$, y el receptor de fibronectina $\alpha_5\beta_1$ (Davis et al., 1993, J. Cell. Biochem. 51, 206). Se sabe que la célula de músculo liso contiene al menos seis integrinas dependientes de RGD, incluyendo $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$.

La inhibición de la adhesión celular in vitro utilizando anticuerpos monoclonales inmuno-específicos para diversas subunidades de integrina α o β , presenta el receptor $\alpha_v\beta_3$ implicado en los procesos de adhesión celular de diversos tipos de células que incluyen las células endoteliales microvasculares (Davis et al., 1993, J. Cell. Biol. 51, 206).

30 Las integrinas son una clase de receptores celulares que se conoce se unen a proteínas de matriz extracelular, y que son mediadoras en las interacciones célula-matriz extracelular y célula-célula, denominadas generalmente eventos de adhesión celular. Los receptores de integrinas constituyen una familia de proteínas con características estructurales compartidas de complejos glucoproteicos heterodiméricos asociados de forma no covalente formados por subunidades α y β . Se sabe en la actualidad que el receptor de vitronectina, denominado así debido a su característica original de unión preferente a vitronectina, hace referencia a cuatro integrinas diferentes denominadas $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_8$. La integrina $\alpha_v\beta_1$ se une a fibronectina y a vitronectina. La $\alpha_v\beta_3$ se une a una gran variedad de ligandos, que incluyen fibrina, fibrinógeno, laminina, trombospondina, vitronectina y factor de von Willebrand. La $\alpha_v\beta_5$ se une a vitronectina. Es evidente que existen diferentes integrinas con diferentes funciones biológicas, así como diferentes integrinas y subunidades que tienen especificidad y función biológica compartida. Un sitio de reconocimiento importante en un ligando para muchas integrinas es la secuencia tripeptídica Arg-Gly-Asp (RGD). El RGD se encuentra en todos los ligandos identificados anteriormente para las integrinas receptoras de vitronectina. Se ha identificado la base molecular del reconocimiento de RGD por $\alpha_v\beta_3$ (Xiong et al., 2001). Este sitio de reconocimiento RGD puede ser imitado por (poli) péptidos lineales y cíclicos que contengan la secuencia RGD. Se conoce que tales péptidos RGD son inhibidores o antagonistas, respectivamente, de la función integrina. Es importante señalar, sin embargo, que dependiendo de la secuencia y estructura del péptido RGD, la especificidad de la inhibición puede verse alterada para dirigirse a integrinas específicas. Se han descrito diversos polipéptidos RGD con distinta especificidad de integrinas, por ejemplo, por Cheresch, et al., 1989, Cell 58, 945, Aumailley et al., 1991, FEBS Letts. 291, 50, y en numerosas solicitudes de patente y patentes (por ejemplo, las patentes de EE. UU. 4.517.686, 4.578.079, 4.589.881, 4.614.517, 4.661.111, 4.792.525; EP 0770 622).

50 La generación de nuevos vasos sanguíneos, o angiogénesis, juega un papel fundamental en el crecimiento de enfermedades malignas y esto ha generado mucho interés en el desarrollo de agentes que inhiban la angiogénesis.

No obstante, aunque diversas terapias de combinación que utilizan inhibidores potenciales de la angiogénesis se encuentran bajo investigación, en ensayos clínicos y en el mercado, el resultado de estas terapias no es lo

suficientemente fructífero. Por lo tanto, existe aún la necesidad en el arte de desarrollar aún más combinaciones que puedan mostrar una mayor eficacia y efectos secundarios reducidos.

5 Hoy en día se sabe que la vasculatura tumoral es diferente de la vasculatura del tejido sano. La vasculatura es característica del tumor y distinta a la vasculatura estable e inactiva del tejido sano. A menudo se caracteriza por un aumento en la expresión y estimulación de moléculas de adhesión celular específicas de la serie de integrinas alfa-v, especialmente $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$. Cuando se activan estas integrinas aumentan la respuesta celular ante los factores de crecimiento que dirigen la angiogénesis, por ejemplo, VEGFA y FGF2: VEGFA fue denominado originalmente factor de permeabilidad vascular, y actúa a través de la vía de la SRC quinasa para aumentar la permeabilidad vascular local. VEGFR2, cuando se activa, aumenta la actividad de la integrina $\alpha_v\beta_3$.

10 Adicionalmente, los tumores sólidos dependen de una vasculatura inducida y confinada del huésped para desarrollarse. Esta vasculatura presenta propiedades moleculares inusuales que la distinguen de la vasculatura normal del huésped: tiende a activarse, es decir, a progresar a lo largo del ciclo celular bajo la influencia de factores derivados del tumor, como los VEGF, los FGF y otros factores, y expresan marcadores de activación endotelial como ICAM, VCAM e integrinas de la serie alfa v, por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$, en un estado competente del ligando.
 15 Tiene una matriz extracelular defectuosa, y se describe habitualmente como agujereada. Es de destacar que los tumores a menudo resisten de manera sistémica a terapias aplicadas a través del torrente sanguíneo, debido a la naturaleza anómala de la vasculatura tumoral.

El proceso metastásico es un evento en varias etapas y representa el aspecto más terrible del cáncer. En el momento del diagnóstico, los diferentes tipos de cáncer están con frecuencia bastante avanzados en su evolución natural, y la presencia de metástasis es un suceso común. De hecho, aproximadamente el 30% de los pacientes presenta metástasis detectable en el momento del diagnóstico clínico y un 30% adicional de los pacientes tiene metástasis oculta. Las metástasis pueden extenderse y pueden invadir diferentes órganos al mismo tiempo, o localizarse en un órgano específico. En el caso de enfermedad localizada, el tratamiento de elección es la cirugía; sin embargo, la recidiva y el pronóstico dependen de muchos criterios, tales como: capacidad de resección, situación clínica del paciente y número de metástasis.
 20
 25

Tras la resección, es frecuente la recidiva, lo que sugiere que los focos micrometastásicos se encuentran presentes en el momento del diagnóstico. La quimioterapia sistémica es un escenario ideal pero sólo unos pocos pacientes se curan gracias a ella, y en la mayoría la quimioterapia sistémica no funciona. Muchas barreras fisiológicas y parámetros farmacocinéticos contribuyen a disminuir su eficacia.

30 El hígado, los pulmones y los ganglios linfáticos son órganos de filtración y, por tanto, con tendencia a la metástasis. La escasa quimiosensibilidad de las metástasis, especialmente las de origen colorrectal, ha inducido a muchos investigadores a utilizar métodos para aumentar el tiempo y la concentración de los fármacos. La necesidad de disminuir o limitar los efectos secundarios para este importante y delicado órgano, conduce al desarrollo de la técnica de aislamiento del hígado para la perfusión de agentes antineoplásicos. (K. R. Aigner, Isolated liver perfusion. En: Morris DL, McArdle CS, Onik GM, eds. Hepatic Metastases. Oxford: Butterworth Heinemann, 1996. 101-107). Desde 1981, se han introducido modificaciones y mejoras técnicas de forma continua. Las metástasis hepáticas pueden ser de diferente origen y su quimiosensibilidad puede variar según el tipo histológico y según su respuesta en presencia de calor.
 35

40 Sigue existiendo en el arte una necesidad creciente para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer, en especial las metástasis sistémicas. El objeto de la presente invención, por lo tanto, era desarrollar esta nueva estrategia. Debe ser aplicable al tratamiento sistémico y debe reducir la dosis y/o aumentar la eficacia de los agentes terapéuticos antineoplásicos que se van a aplicar. Un objeto adicional era normalizar la vasculatura tumoral para aumentar la administración de agentes terapéuticos sistémicos del tumor, es decir, restablecer la vasculatura del tumor a la funcionalidad de la vasculatura del tejido no tumoral.

45 Por tanto, es un objeto preferente de la presente invención proporcionar un tratamiento más eficaz, y mejor tolerado para los pacientes con cáncer que conduzca a una supervivencia libre de progresión (SLP) mejorada, la calidad de vida y una mediana de supervivencia aumentada.

Breve descripción de los dibujos:

[Solo para información técnica]

50 La fig. 1 muestra los resultados de los experimentos de la planificación de administración de cilengitide y radioterapia en el modelo de glioblastoma ortotópico en rata. Los resultados también se muestran en la tabla 1.

[Solo para información técnica]

En la fig. 2 se muestran los resultados de un estudio clínico en glioblastoma (GBM). Los resultados también se muestran en el Ejemplo 3.

En las fig. 3 y 4 se muestran los resultados de los ensayos de proliferación de acuerdo con el ejemplo 4.

Resumen de la invención:

5 La presente invención está definida por las reivindicaciones. La presente invención hace referencia a un tratamiento farmacéutico novedoso que se basa en el nuevo concepto de terapia tumoral de administrar a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando específico de integrinas, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos específicos y/o agentes co-terapéuticos anti-cancerígenos, tal como se describe en el presente documento. De manera ventajosa, esto se puede realizar de acuerdo con las pautas descritas en el presente documento.

Por tanto, es objeto de la presente invención el uso de al menos un ligando específico de integrinas que comprende ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer de colon y/o rectal en combinación con

15 a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados del grupo que consiste en los compuestos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, y

b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados del grupo que consiste en:

i) inhibidores de EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo que consiste en gefitinib, erlotinib y lapatinib,

20 ii) alcaloides citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en etopósido, vinblastina y tenipósido, el grupo que consiste en vinorelbina, vincristina y vindesina, el grupo que consiste en docetaxel y paclitaxel y/o el grupo que consiste en irinotecán y topotecán,

iii) antibióticos citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en doxorubicina, idarrubicina, daunorubicina, epirubicina y valrubicina, y

25 iv) antimetabolitos, seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina y/o del grupo que consiste en pemetrexed, metotrexato y raltitrexed,

y derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y métodos para el tratamiento contra el cáncer utilizando dicho medicamento.

30 Sorprendentemente, puede mostrarse que la vasculatura tumoral puede normalizarse desde un punto de vista funcional aplicando sistémicamente ligandos de integrinas como los que se definen en este documento. Estos inhibidores de las funciones de la integrina, también denominados ligandos de integrinas en el contexto de la presente invención, aumentan la cantidad de citotóxicos y citostáticos que entran en el tumor, como los agentes quimioterapéuticos y/o coterapéuticos antineoplásicos descritos en este documento. Además, puede encontrarse que el ligando específico de integrinas aumenta el número de leucocitos que entran en el tumor tras el tratamiento sistémico con inmunocitocinas y puede aumentar directa o indirectamente la cantidad de anticuerpos que entran en el compartimento tumoral durante el tratamiento con anticuerpos antitumorales, o aumentar el acceso de las vacunas antitumorales. Adicionalmente, se considera que esta normalización funcional de la vasculatura tumoral inducirá cambios en el metabolismo del tumor, por ejemplo, una concentración más elevada de oxígeno en el tumor y, por tanto, esto permite que tratamientos dependientes de oxígeno, como la radioterapia de haz externo, sean más eficaces.

40 El "agente de normalización funcional" de la presente invención se define empíricamente en este documento como un reactivo dirigido a las integrinas alfa v dentro del compartimento tumoral que aumenta los niveles de fármacos antineoplásicos sistémicos o de bioindicadores específicos de un tratamiento sistémico dentro del tumor. El aumento de fármacos a nivel local supera los mecanismos de resistencia tumoral y potencia el índice terapéutico. Por ejemplo, el agente sistémico podría ser un reactivo quimioterapéutico clásico, una inmunocitocina, una inmunotoxina o una radioinmunoterapia, etc.

En un ejemplo, la presente descripción hace referencia a una composición que comprende como agente co-terapéutico compuestos terapéuticamente activos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos y agentes inmunotóxicos, y como puede ser el caso, otros compuestos

farmacológicamente activos que puedan aumentar la eficacia de dichos agentes o reducir los efectos secundarios de dichos agentes.

La presente invención hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden un ligando de integrina, en concreto el péptido cíclico ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), así como los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Según la presente invención, las composiciones terapéuticamente activas también pueden proporcionarse mediante un kit farmacéutico que comprenda un paquete compuesto por uno o más de los ligandos de integrina mencionados, y uno o más agentes antineoplásicos coterapéuticos, preferiblemente como se describe en este documento, por ejemplo, agentes citotóxicos y/o quimioterapéuticos y/o inmunotóxicos, en envases únicos o en recipientes independientes. El tratamiento con estas combinaciones puede incluir opcionalmente tratamiento adicional con radiación.

La presente descripción hace referencia, además, a una nueva forma de tratamiento que comprende la administración de un ligando de integrina previamente a la radioterapia.

En esta nueva forma de terapia que comprende la administración de un ligando de integrina antes de la radioterapia, es una característica preferente que el ligando de integrina se administre previamente al agente antineoplásico coterapéutico adicional. En este contexto, la radiación o la radioterapia deben entenderse como un agente antineoplásico co-terapéutico.

En general, esta aplicación previa se realiza 1 a 8 horas (h) , preferiblemente 1 a 5 h y, más preferiblemente, 1 a 3 h antes de la aplicación del agente antineoplásico coterapéutico adicional. Incluso más preferiblemente, esta aplicación previa se realiza 2 a 8 horas (h), preferiblemente 2 a 6 h y, más preferiblemente, 2 a 4 h antes de la aplicación del agente antineoplásico coterapéutico adicional, como 1 a 2 h, 2 a 3 h, 3 a 6 h, 2 a 5 h o 3 a 7 h antes de la aplicación del agente antineoplásico adicional. En este contexto, esta aplicación o administración previa también se denomina "administración programada" o "aplicación programada".

Como muestran los datos contenidos en esta solicitud, el efecto se consigue en animales no humanos, especialmente en ratas, si esta aplicación previa se realiza preferiblemente 1 a 8 hora (h) , preferiblemente 1 a 5 h y, más preferiblemente 1 a 3 h antes de la aplicación del agente antineoplásico coterapéutico adicional; e incluso más preferiblemente, esta aplicación previa se realiza 2 a 8 horas (h) , preferiblemente 2 a 6 h y, más preferiblemente, 2 a 4 h antes de la aplicación del agente antineoplásico coterapéutico adicional, como 1 a 2 h, 2 a 3 h, 3 a 6 h, 2 a 5 h o 3 a 7 h antes de la aplicación del agente antineoplásico adicional. En este contexto, esta aplicación o administración previa también se denomina "administración programada" o "aplicación programada".

Sin embargo, los datos de los experimentos en humanos preferiblemente muestran que el momento de la "aplicación previa" descrito y discutido antes y después puede retrasarse o multiplicarse por el factor 1 a 4 y, especialmente, 2 a 4. Esta diferencia en la respuesta o el tiempo de respuesta entre los animales (no humanos) , especialmente roedores, como ratas, y en humanos es conocida y se ha discutido extensamente en el arte. Aunque el solicitante no desea estar vinculado a esta teoría, los autores consideran que esta diferencia se debe, al menos en parte, a la diferencia de comportamiento farmacocinético de las diferentes especies, lo que, por ejemplo, se refleja en semividas diferentes ($t_{1/2}$) en los diferentes tipos de animales. Por ejemplo, en el caso de compuestos como los ciclopéptidos, las semividas en ratas normalmente están en el intervalo de 10-30 minutos, mientras que las semividas en humanos para los mismos compuestos están en 2 a 6 horas y, especialmente, 3 a 4 horas.

Por consiguiente, un objeto de esta solicitud es la composición reivindicada para su uso en el tratamiento y/o un método de fabricación según se describe anteriormente o a continuación en el que la aplicación previa se produce preferiblemente 1 a 32 horas (h) , preferiblemente 2 a 32 h, más preferiblemente 2 a 24 h, incluso más preferiblemente 4 a 24 h, incluso más preferiblemente 6 a 20 h y especialmente 6 a 16 h, antes de la aplicación del agente antineoplásico coterapéutico adicional; o alternativamente, es preferible que esta aplicación previa se produzca 6 a 31 horas (h) , preferiblemente 10 a 24 h y, más preferiblemente 12 a 20 h antes de la aplicación del agente antineoplásico coterapéutico adicional. Con respecto a la invención, esta aplicación o administración previa también se denomina "administración programada" o "aplicación programada".

Un objeto adicional de esta solicitud es la composición reivindicada para su uso en el tratamiento y/o un método de fabricación según se describe anteriormente/a continuación en el que la aplicación previa se produce preferiblemente 18 a 23 horas (h) , preferiblemente 20 a 23 h, más preferiblemente 20 a 22 h antes de la aplicación del agente antineoplásico coterapéutico adicional; o alternativamente, es preferible que esta aplicación previa se produzca 25 a 32 horas (h) , preferiblemente 25 a 30 h y, más preferiblemente 26 a 30 h antes de la aplicación del agente antineoplásico coterapéutico adicional. Con respecto a la invención, esta aplicación o administración previa también se denomina "administración programada" o "aplicación programada".

5 Sin embargo, en un aspecto más preferido de la presente invención, la administración programada (independientemente de si el paciente es humano o no) , del ligando específico de integrinas se produce 1 a 10 horas (h) , preferiblemente 2 a 8 h, más preferiblemente 2 a 6 h, incluso más preferiblemente 3 a 8 h, incluso más preferiblemente 3 a 6 h y, especialmente, 4 a 8 h antes de la aplicación de uno o más agentes antineoplásicos coterapéuticos, por ejemplo, 1 a 2 h, 1 a 3 h, 1 a 4 h, 2 a 3 h, 2 a 4 h, 2 a 6 h, 2 a 8 h, 2 a 10 h, 3 a 4 h, 3 a 10 h, 4 a 6 h, 4 a 10 h, 5 a 8 o 5 a 10 h. Esto se prefiere especialmente si uno o más agentes antineoplásicos coterapéuticos comprenden radiación de haz externo o consisten en radiación de haz externo. Con respecto a la invención, esta aplicación o administración previa también se denomina "administración programada" o "aplicación programada".

10 Con respecto a dicha administración programada o aplicación programada (del ligando específico de integrinas), las horas proporcionadas para dicha administración o aplicación previa preferiblemente se refieren al comienzo o inicio de la respectiva administración o aplicación. Por consiguiente, por ejemplo, la administración del ligando específico de integrinas que se inicia tres horas antes de la aplicación del respectivo agente antineoplásico co-terapéutico se contempla como una administración programada o aplicación programada 3 h antes de la aplicación de uno o más agentes antineoplásicos co-terapéuticos según la presente invención, incluso si el ligando específico de integrinas se administra mediante infusión i.v. de una o dos horas de duración. Esta definición de aplicación previa/administración previa está perfectamente de acuerdo con el conocimiento de los expertos en el arte.

15 Si al menos uno de los ligandos específicos de integrinas se administra al paciente según una administración programada como se describe en este documento, esta se programa preferiblemente con respecto al uno o más agentes antineoplásicos coterapéuticos con los que se combina. Con respecto a la administración programada del ligando específico de integrinas en combinación con uno o más agentes antineoplásicos coterapéuticos, esta se programa preferiblemente con respecto a los dos o más agentes antineoplásicos coterapéuticos, más preferiblemente, se programa con respecto a al menos uno de los agentes antineoplásicos coterapéuticos. Si entre uno o más agentes antineoplásicos coterapéuticos se incluye la radioterapia, especialmente la radioterapia como se describe en este documento, la administración programada hace referencia, preferiblemente, al menos a la radioterapia.

20 En especial preferiblemente, la administración programada del ligando específico de integrinas se refiere a radioterapia como el agente antineoplásico coterapéutico adecuado al tiempo. Por consiguiente, en la administración programada, la administración previa del ligando específico de integrinas preferiblemente se refiere a un tiempo previo a la administración de la radioterapia. Sin embargo, en muchos casos, también puede ser ventajoso administrar uno o más agentes antineoplásicos coterapéuticos adicionales distintos de la radioterapia en el margen de tiempo dado por la administración programada del ligando específico de integrinas y la administración o aplicación de la radioterapia.

25 Más preferiblemente, la administración programada del ligando específico de integrinas hace referencia a la administración del ligando específico de integrinas y la radioterapia, y el agente antineoplásico coterapéutico adicional se administra preferiblemente tras la administración del ligando específico de integrinas, como 1 a 2, o 1 a 3 horas después de la administración de este ligando específico de integrinas, aunque preferiblemente antes de la administración o aplicación de la radioterapia, preferiblemente al menos en la hora previa a la administración o aplicación de la radioterapia y, más preferiblemente, al menos 1 hora antes de la radioterapia, por ejemplo, 1 a 2 o 1 a 3 h antes de la administración o aplicación de la radioterapia.

30 Si se administran dos o más ligandos específicos de integrinas en una administración programada como se describe en este documento, la administración programada hace referencia preferiblemente a uno de los ligandos específicos de integrinas y, más preferiblemente, a los dos o más ligandos específicos de integrinas que se van a administrar en la administración programada como se describe en este documento.

35 Debe entenderse que la administración de cualquier combinación de la presente invención puede, opcionalmente, ir acompañada de radioterapia, en la que el tratamiento de radiación puede realizarse preferiblemente tras la administración del ligando de integrinas. Opcionalmente, la administración de los diferentes agentes de la terapia de combinación también puede lograrse sustancialmente de forma concurrente o secuencial.

40 Se sabe que los tumores inducen vías alternativas para su desarrollo y crecimiento. Si se bloquea una vía, a menudo estos tienen la capacidad de cambiar a otra vía expresando y usando otros receptores y vías de señalización. Por tanto, las combinaciones farmacéuticas de la presente invención pueden bloquear varias de estas posibles estrategias de desarrollo del tumor y, proporcionar en consecuencia diversos beneficios terapéuticos. Las combinaciones según la presente invención son útiles para el tratamiento y prevención de tumores, trastornos similares a tumores y neoplasias y metástasis tumorales, que se desarrollan y crezcan mediante la activación de sus receptores hormonales relevantes que se presentan en la superficie de las células tumorales.

45 Preferiblemente, los diferentes agentes combinados de la presente invención se administran a una dosis baja, es decir, a una dosis inferior a la que se ha utilizado convencionalmente en situaciones clínicas. Entre los beneficios de

la disminución de la dosis de los compuestos, composiciones, agentes y terapias de la presente invención administradas a un individuo se incluye la disminución de la incidencia de efectos adversos asociados con las dosis más altas. Por ejemplo, reduciendo las dosis de uno de los agentes descritos anteriormente y, a continuación, se producirá una reducción en la frecuencia y en la intensidad de las náuseas y vómitos en comparación con lo observado a dosis más altas. Reduciendo la incidencia de efectos adversos, se prevé una mejora en la calidad de vida del paciente con cáncer. Entre los beneficios adicionales de la reducción de la incidencia de efectos adversos se incluyen una mejora en el cumplimiento terapéutico del paciente, una reducción en el número de hospitalizaciones necesarias para el tratamiento de los efectos adversos y una reducción en la administración de fármacos analgésicos necesarios para tratar el dolor asociado con los efectos adversos. Alternativamente, los métodos y la combinación de la presente invención también pueden maximizar el efecto terapéutico a dosis más altas.

Los tumores, que preferiblemente muestran un aumento en la expresión y cebado de moléculas de adhesión celular específicas de la serie de integrinas alfa V, especialmente avA3 y avA5 en su vasculatura, pueden tratarse con éxito mediante las combinaciones y régimen terapéutico según la invención. Las combinaciones dentro del tratamiento farmacéutico según la presente invención muestran un efecto sinérgico increíble. Tras la administración de la combinación de fármacos pudo observarse una reducción y desintegración real del tumor durante los estudios clínicos, mientras que no se detectaban reacciones adversas al fármaco significativas.

Las realizaciones preferidas de la presente invención hacen referencia a:

Un método para la producción de un medicamento para el uso programado y combinado como terapia de combinación para el tratamiento del cáncer, donde el medicamento comprende preferiblemente en dos formas de aplicación diferentes (definidas), una composición que contiene al menos un ligando específico de integrinas, que comprende ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y

una composición que contiene uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados del grupo que consiste en compuestos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, y

al menos un agente antineoplásico co-terapéutico adicional distinto de al menos un ligando específico de integrinas de a) y de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes de b), seleccionados del grupo que consiste en:

i) inhibidores de EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo compuesto por gefitinib, erlotinib y lapatinib,

ii) alcaloides citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en etopósido, vinblastina y tenipósido, el grupo compuesto por vinorelbina, vincristina y vindesina, el grupo compuesto por docetaxel y paclitaxel y/o el grupo compuesto por irinotecán y topotecán,

iii) antibióticos citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en doxorubicina, idarrubicina, daunorubicina, epirubicina y valrubicina, y

iv) antimetabolitos, seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina y/o el grupo compuesto por pemetrexed, metotrexato y raltitrexed,

y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un ejemplo de la presente descripción, se describe un kit para el tratamiento del cáncer de colon, que comprende formas de dosis independiente de:

a) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y

b) una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes seleccionados del grupo que consiste en compuestos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino y

c) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente antineoplásico co-terapéutico adicional diferente de al menos un ligando específico de integrinas de a) y de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes de b), seleccionados del grupo que consiste en:

i) inhibidores de EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo compuesto por gefitinib, erlotinib y lapatinib,

- ii) alcaloides citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en etopósido, vinblastina y tenipósido, del grupo que consiste en vinorelbina, vincristina y vindesina, del grupo que consiste en docetaxel y paclitaxel y/o del grupo que consiste en irinotecán y topotecán,
- 5 iii) antibióticos citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en doxorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, epirubicina y valrubicina, y iv) antimetabolitos, seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina y/o del grupo que consiste en pemetrexed, metotrexato y raltitrexed,
- y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde a) se administra 4 a 8 horas (h) , preferiblemente 4 a 7 h, y más preferiblemente, 4 a 6 h previamente a la aplicación de b).
- 10 Dicho set se caracteriza adicionalmente porque resulta ventajoso para proporcionar instrucciones detalladas sobre el agente antineoplásico coterapéutico y sobre cómo utilizarlo, por ejemplo, radioterapia, en conexión con el ligando de integrinas en forma de un envase específico, prospectos específicos y similares.
- Por lo tanto, aún en otro ejemplo, se describe un medicamento que consta de un ligando de integrina como se describe en este documento, un principio activo, diseñado para su aplicación en combinación con un agente antineoplásico coterapéutico adicional, como se describe en este documento, por ejemplo, previo al agente antineoplásico coterapéutico adicional como se describe en este documento, por ejemplo, en el caso de radioterapia, y contenido en un recipiente o similar, dando el recipiente en forma de instrucciones detalladas por escrito y/u otra información técnica sobre cómo utilizar dicho medicamento en combinación con los agente antineoplásicos coterapéuticos, por ejemplo, con respecto al calendario de aplicación anterior. Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de al menos un ligando específico de integrinas que comprende ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de colon, en donde el medicamento se va a utilizar en combinación con
- 15 a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados del grupo que consiste en compuestos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, y
- 20 b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados del grupo que consiste en:
- i) inhibidores de EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo compuesto por gefitinib, erlotinib y lapatinib,
- 30 ii) alcaloides citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en etopósido, vinblastina y tenipósido, del grupo que consiste en vinorelbina, vincristina y vindesina, del grupo que consiste en docetaxel y paclitaxel y/o del grupo que consiste en irinotecán y topotecán.
- iii) antibióticos citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en doxorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, epirubicina y valrubicina, y
- 35 iv) antimetabolitos, seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina y/o del grupo que consiste en pemetrexed, metotrexato y raltitrexed,
- y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde se proporciona y/o se formulan en(para) formas de aplicación independientes al menos un ligando específico de integrinas, uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) y/o uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b).
- 40 Otra realización preferida adicional de la presente invención hace referencia al uso de una composición farmacéutica o un kit farmacéutico según se define anteriormente, a continuación y en las reivindicaciones, para la fabricación de un medicamento para tratar tumores y metástasis tumorales.
- El tratamiento farmacéutico que utiliza las composiciones y kits farmacéuticos según la invención puede ir acompañado de forma concurrente o secuencial por radioterapia.
- 45 Las combinaciones y métodos farmacéuticos de la presente invención proporcionan diversos beneficios. Las combinaciones según la presente descripción comprendidas en la invención son útiles para el tratamiento y prevención de tumores, trastornos similares a tumores y neoplasias. Preferiblemente, los diferentes agentes combinados de la presente invención se administran a una dosis baja, es decir, a una dosis inferior que se ha utilizado convencionalmente en situaciones clínicas. Entre los beneficios de la disminución de la dosis de los

5 compuestos, composiciones, agentes y terapias de la presente invención administradas a un mamífero se incluye la disminución de la incidencia de efectos adversos asociados con las dosis más altas. Por ejemplo, reduciendo las dosis de uno de los agentes quimioterapéuticos, como metotrexato, doxorubicina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, bleomicina, cisplatino y/o melfalán, se producirá una reducción en la frecuencia e intensidad de las náuseas y vómitos en comparación con lo observado a dosis más altas. Se contemplan beneficios similares para los compuestos, composiciones, agentes y terapia de combinaciones con los antagonistas de integrinas de la presente invención. Reduciendo la incidencia de efectos adversos, se contempla una mejora en la calidad de vida de un paciente con cáncer. Otros beneficios adicionales de reducir la incidencia de efectos adversos incluyen una mejora en el cumplimiento terapéutico del paciente, una reducción en el número de hospitalizaciones necesarias para el tratamiento de efectos adversos y una reducción en la administración de analgésicos necesarios para tratar el dolor asociado con los efectos adversos.

Alternativamente, las combinaciones para su uso según la presente invención, también pueden maximizar el efecto terapéutico a dosis más elevadas.

Descripción detallada de la invención

15 La invención queda definida por las reivindicaciones.

Si no se indica de otro modo, los términos y las expresiones utilizados en esta invención tienen, preferiblemente, los significados y definiciones que se proporcionan a continuación. Además, estas definiciones y significados describen la invención con más detalle, incluyendo las realizaciones preferidas.

20 Si no se indica de otro modo, la referencia a un compuesto que va a ser utilizado según la invención incluye, preferiblemente, la referencia a los derivados, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Si no se indica de otro modo, la referencia a los ligandos de integrinas, antagonistas de integrinas, agonistas de integrinas, además de la referencia a los agentes co-terapéuticos contra el cáncer que son compuestos, incluye preferiblemente derivados, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Incluso más preferiblemente, la referencia al ligando de integrinas ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) también incluye los derivados, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y de manera especialmente preferida las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, sino se indica otra cosa.

Por "terapia de combinación" se entiende, preferiblemente, una combinación de al menos dos formas diferentes de terapia que se combinan para formar un único concepto terapéutico de forma consecutiva y controlada en el tiempo.

30 En una realización preferida de la presente invención, esto significa la combinación de un ligando de integrinas con un agente coterapéutico adicional. Es importante señalar que "terapia de combinación", preferiblemente no significa una composición farmacéutica o medicamento definido y/o único. A modo de contraste, en una realización preferida de la presente invención, el ligando de integrinas y el agente coterapéutico adicional se proporcionan en recipientes, envases, medicamentos, formulaciones o equivalentes separados. Del mismo modo, la combinación de la terapia con el ligando de integrinas con la terapia de radiación, preferiblemente, se encuentra dentro del significado de "terapia de combinación" de la presente invención. Preferiblemente, "formas de terapia" son cualquier medio, usos y/o formulaciones para tratar el cáncer, que son conocidos en el arte. Por tanto, mediante el término "formas de terapia independientes" se entiende que se combinan dos significados, usos y/o formulaciones diferentes para el tratamiento del cáncer. En el contexto de la presente invención se prefiere que la primera forma de terapia aplicada tenga actividad anti-integrina (sinónimo: ligando de integrina) y se aplique antes de la segunda forma de terapia, preferiblemente siguiendo el programa como se detalló anteriormente.

El término "composición que comprende radioterapia" preferiblemente significa simplemente que tras el ligando de integrinas se aplica radioterapia. Por tanto, el término "composición que comprende radioterapia" en el contexto de la presente invención preferiblemente no se aplica a una composición farmacéutica como tal, sino a una composición farmacéutica que se utilizará en combinación con radioterapia.

45 Con "agente antineoplásico coterapéutico" o "agente coterapéutico" preferiblemente se entiende un agente citotóxico, quimioterapéutico o inmunotóxico. La radioterapia es igualmente.

50 Un "receptor" o "molécula receptora" es preferiblemente una proteína o glucoproteína soluble o unida a membrana o asociada a membrana que comprende uno o más dominios a los que se une un ligando para formar un complejo receptor-ligando. Al unirse al ligando, el cual puede ser un agonista o un antagonista, el receptor se activa o inactiva y puede iniciar o bloquear la vía de señalización.

Por "ligando" o "ligando del receptor" preferiblemente se entiende un compuesto natural o sintético que se une a una molécula receptora para formar un complejo receptor-ligando. El término ligando incluye agonistas, antagonistas y compuestos con actividad agonista/antagonista parcial.

Un "agonista" o "agonista del receptor" preferiblemente es un compuesto natural o sintético que se une al receptor para formar un complejo receptor-agonista activando dicho receptor y el complejo receptor-agonista, respectivamente, iniciando una vía de señalización y procesos biológicos adicionales.

Por "antagonista" o "antagonista del receptor" preferiblemente se entiende un compuesto natural o sintético que tiene un efecto biológico opuesto al de un agonista. Un antagonista se une al receptor y bloquea la acción de un agonista del receptor compitiendo con el agonista por el receptor. Un antagonista se define por su capacidad para bloquear las acciones de un agonista. Una antagonista del receptor puede ser también un anticuerpo o un fragmento inmunoterapéuticamente eficaz del mismo. Los antagonistas preferidos según la presente invención se citan y discuten a continuación.

El término "antagonistas/inhibidores de integrinas" o "antagonistas / inhibidores de receptores de integrinas" preferiblemente hace referencia a una molécula natural o sintética, preferiblemente una molécula sintética, que bloquea a inhibe un receptor de integrinas. En algunos casos, el término incluye antagonista dirigidos a los ligandos de dichos receptores de integrinas (como para $\alpha_v\beta_3$: vitronectina, fibrina, fibrinógeno, factor von Willebrand, trombospondina y laminina; para $\alpha_v A5$: vitronectina; para $\alpha_v\beta_1$: fibronectina y vitronectina; para $\alpha_v\beta_6$: fibronectina). Se prefieren los antagonistas dirigidos a los receptores de integrinas. Los antagonistas (de receptores) de integrinas pueden ser péptidos naturales o sintéticos, no péptidos, peptidomiméticos, inmunoglobulinas, tales como anticuerpos o fragmentos funcionales de los mismos, o inmunoconjugados (proteínas de fusión). Los inhibidores de integrinas preferidos se dirigen al receptor de integrinas α_v (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$ y subclases). Los inhibidores de integrinas preferidos son antagonistas de α_v y, en particular, antagonistas de $\alpha_v\beta_3$. Los antagonistas de α_v preferidos según la invención son péptidos RGD, antagonistas peptidomiméticos (no péptidos) y anticuerpos anti-receptores de integrinas como anticuerpos que bloquean los receptores α_v .

A modo de ejemplo, en el contenido de los documentos US 5.753.230 y US 5.766.591 se describen antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ no inmunológicos. Los antagonistas preferidos son péptidos lineales y cíclicos que contienen RGD. Los péptidos cíclicos son, por norma, más estables e inducen una vida media en suero mejorada. El antagonista de integrinas de la invención que se prefiere más es, sin embargo, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) (EMD 121974, Cilengitide®, Merck KGaA, Alemania; EP 0770 622) que es eficaz en el bloqueo de los receptores de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_{IIb}\beta_3$, y preferiblemente, especialmente eficaz con respecto a los receptores de integrinas $\alpha_v\beta_3$ y/o $\alpha_v\beta_5$. Como resulta evidente para los expertos en el arte, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) también puede aplicarse en el contexto de la presente invención en forma de un solvato y/o una sal del mismo. Lo mismo también se aplica a todos los demás compuestos o ingredientes activos a ser utilizados en el contexto de la presente invención.

Los antagonistas peptídico, así como peptidomiméticos (no peptídicos) adecuados de los receptores de integrinas $\alpha_v\beta_3$ / $\alpha_v\beta_5$ / $\alpha_v\beta_6$ se han descrito tanto en la literatura científica como en la de patentes. Por ejemplo, se hace referencia a Hoekstra y Poulter, 1998, Curr. Med. Chem. 5, 195; documentos WO 95/32710; WO 95/37655; WO 97/01540; WO 97/37655; WO 97/45137; WO 97/41844; WO 98/08840; WO 98/18460; WO 98/18461; WO 98/25892; WO 98/31359; WO 98/30542; WO 99/15506; WO 99/15507; WO 99/31061; WO 00/06169; EP 0853 084; EP 0854 140; EP 0854 145; US 5.780.426 y US 6.048.861. Entre las patentes que describen antagonistas de benzacepina, además de antagonistas de receptores de integrinas $\alpha_v\beta_3$ relacionados con benzodiazepina y benzociclohepteno, se incluyen WO 96/00574, WO 96/00730, WO 96/06087, WO 96/26190, WO 97/24119, WO 97/24122, WO 97/24124, WO 98/15278, WO 99/05107, WO 99/06049, WO 99/15170, WO 99/15178, WO 97/34865, WO 97/01540, WO 98/30542, WO 99/11626, y WO 99/15508. Otros antagonistas de receptores de integrinas caracterizados por restricciones del anillo conformacional de la cadena principal se describen en los documentos WO 98/08840; WO 99/30709; WO 99/30713; WO 99/31099; WO 00/09503; US 5.919.792; US 5.925.655; US 5.981.546 y US 6.017.926. En los documentos US 6.048.861 y WO 00/72801 se describe una serie de derivados de ácido nonanóico que son potentes antagonistas del receptor de integrinas $\alpha_v A3$. Otras moléculas químicas pequeñas antagonistas de integrinas (principalmente antagonistas de vitronectina) se describen en el documento WO 00/38665. Se ha demostrado que los antagonistas de receptores $\alpha_v A3$ son inhibidores eficaces de la angiogénesis. Por ejemplo, se han probado antagonistas sintéticos de receptores como ácido (S) -10, 11-dihidro-3-[3-(piridin-2-ilamino) -1-propiloxi]-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno-10-acético (conocido como SB-265123) en diversos sistemas de modelos de mamíferos. (Keenan et al., 1998, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 (22), 3171; Ward et al., 1999, Drug Metab. Dispos. 27 (11), 1232). Los ensayos para la identificación de antagonistas de integrinas adecuados para su uso como antagonistas se describen, por ejemplo, en Smith et al., 1990, J. Biol. Chem. 265, 12267 y en la literatura de patentes referenciada. También son bien conocidos los anticuerpos anti-receptores de integrinas. Los anticuerpos monoclonales anti-integrinas (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_6$) adecuados pueden modificarse para abarcar fragmentos de unión al antígeno del mismo, incluyendo F (ab) 2, Fab y Fv o anticuerpo de cadena única obtenidos por ingeniería genética. Un anticuerpo monoclonal adecuado y utilizado preferiblemente dirigido frente al receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ se identifica como LM609 (Brooks et al., 1994, Cell 79, 1157, ATCC HB 9537). En el documento WO 97/45447 se describe un potente anticuerpo específico anti- $\alpha_v A5$, P1F6, que también es preferido según esta invención. Un anticuerpo adicional selectivo de $\alpha_v A6$ adecuado es el AcM 14D9.F7 (documentos WO 99/37683, DSM ACC2331, Merck KGaA, Alemania) que se dirige selectivamente a la cadena α_v de los receptores de integrinas. Otro anticuerpo anti-integrina adecuado es el Vitroxin® comercializado.

El término “anticuerpo” o “inmunoglobulina” en este documento se utiliza preferiblemente en el sentido más amplio y abarca específicamente anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpo, siempre que muestren la actividad biológica deseada. El término generalmente incluye heteroanticuerpos que están compuestos por uno o más anticuerpos o fragmentos de los mismos de especificidad de unión diferente que están unidos entre sí.

Dependiendo de la secuencia de aminoácidos de sus regiones constantes, pueden asignarse anticuerpos intactos a diferentes “clases de anticuerpos (inmunoglobulinas)”. Hay cinco clases principales de anticuerpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y algunas de estas pueden dividirse además en “subclases” (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Los dominios constantes de la cadena pesada que se corresponden con las diferentes clases de anticuerpos se denominan a, G, E, Y y 1, respectivamente. La clase principal preferida de anticuerpos según la invención es IgG, más constantemente IgG1 e IgG2.

Los anticuerpos normalmente son glucoproteínas de aproximadamente 150.000 daltons, compuestas de dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Cada cadena ligera se une a una cadena pesada mediante un puente disulfuro covalente, mientras que el número de puentes disulfuro varía entre las cadenas pesadas de isotipos de inmunoglobulina diferentes. Cada cadena pesada y ligera también tiene puentes disulfuro intracatenarios espaciados de forma regular. Cada cadena pesada tiene en un extremo un dominio variable (VH) seguido de varios dominios constantes. Las regiones variables contienen regiones hipervariables o regiones “CDR” que contienen el sitio de unión al antígeno y son responsables de la especificidad del anticuerpo, y las regiones “FR”, que son importantes con respecto a la afinidad / aidez del anticuerpo. La región hipervariable comprende generalmente residuos de aminoácidos de una “región determinante de complementariedad” o “CDR” (por ejemplo, residuos 24-34 (L1) , 50-56 (L2) y 89-97 (L3) en el dominio variable de la cadena ligera y 31-35 (H1) , 50-65 (H2) y 95-102 (H3) en el dominio variable de la cadena pesada; y/o aquellos residuos de una “región hipervariable” (por ejemplo, residuos 26-32 (L1) , 50-52 (L2) y 91-96 (L3) en el dominio variable de la cadena ligera y 26-32 (H1) , 53-55 (H2) y 96-101 (H3) en el dominio variable de la cadena pesada; Chothia y Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). Los residuos “FR” (región armazón) son los residuos del dominio variable distintos de los residuos de la región hipervariable como se define en este documento. Cada cadena ligera tiene un dominio variable en un extremo (VL) y un dominio constante en el otro extremo. El dominio constante de la cadena ligera se alinea con el primer dominio constante de la cadena pesada y el dominio variable de la cadena ligera se alinea con el dominio variable de la cadena pesada. Se considera que determinados residuos de aminoácidos forman una interfaz entre los dominios variables de la cadena ligera y los de la cadena pesada. Las “cadenas ligeras” de los anticuerpos de cualquier especie de vertebrado puede asignarse a una de los dos tipos claramente distintos, denominados kappa (K) y lambda (A) , en base a las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes.

Según se usa en este documento, el término “anticuerpo monoclonal” hace referencia a un anticuerpo obtenido preferiblemente a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, es decir, los anticuerpos individuales que componen la población son idénticos excepto por posibles mutaciones naturales que pueden presentarse en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son muy específicos, estando dirigidos frente a un único sitio antigénico. Además, al contrario que las preparaciones de anticuerpos policlonales, que incluyen diferentes anticuerpos dirigidos frente a diferentes determinantes (epítomos) , cada anticuerpo monoclonal se dirige a un único determinante del antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales tienen la ventaja de que pueden sintetizarse sin contaminaciones de otros anticuerpos. Entre los métodos de preparación de anticuerpos monoclonales se incluyen el método de hibridomas descrito por Kohler y Milstein (1975, Nature 256, 495) y “Monoclonal Antibody Technology, The Production and Characterization of Rodent and Human Hybridomas” (1985, Burdon et al., Eds, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Volumen 13, Elsevier Science Publishers, Amsterdam) o pueden obtenerse mediante métodos de ADN recombinante bien conocidos (ver, por ejemplo, el documento US 4, 816, 567). Los anticuerpos monoclonales también pueden aislarse a partir de bibliotecas de anticuerpos en fagos usando las técnicas descritas, por ejemplo, en Clackson et al.; Nature, 352:624-628 (1991) y Marks et al., J. Mol. Biol., 222:58, 1-597 (1991). El término “anticuerpo quimérico” preferiblemente significa anticuerpos en los que una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica, u homóloga, a las secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie en particular o perteneciente a una clase o subclase de anticuerpos en particular, mientras que el resto de la cadena (o cadenas) es idéntico, u homólogo, a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otras especies o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpos, así como fragmentos de estos anticuerpos, siempre que muestren la actividad biológica deseada (por ejemplo: documento US 4.816.567 y Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)). En el arte también se conocen métodos para obtener anticuerpos quiméricos y humanizados. Por ejemplo, entre los métodos para obtener anticuerpos quiméricos se incluyen los descritos en las patentes de Boss (Celltech) y Cabilly (Genentech) (documentos US 4.816.397 y US 4.816.567).

Los “anticuerpos humanizados” preferiblemente son formas de anticuerpos quiméricos no humanos (por ejemplo, de roedores) que contienen una secuencia mínima derivada de una inmunoglobulina no humana. En la mayoría de los casos, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que los residuos de una región hipervariable (CDR) del receptor se sustituyen por residuos de una región hipervariable de

una especie no humana (anticuerpo donante) tal como ratón, rata, conejo o primate no humano que tienen la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. En algunos casos, los residuos de la región armazón (FR) de la inmunoglobulina humana se sustituyen por los residuos no humanos correspondientes. Adicionalmente, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo donante. Estas modificaciones se hacen para refinar aún más el funcionamiento del anticuerpo. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente al menos uno, y normalmente dos, dominios variables, en los que todas o sustancialmente todas las asas hipervariables se corresponden con las de una inmunoglobulina no humana y todas, o sustancialmente todas, las regiones FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. Opcionalmente, el anticuerpo humanizado también comprenderá al menos una porción de una región constante de la inmunoglobulina (Fc), que normalmente es la de una inmunoglobulina humana. En Winter (documento US 5.225.539) y Boss (Celltech, documento US 4.816.397) se describen métodos para producir anticuerpos humanizados. Los "fragmentos de anticuerpo" preferiblemente comprenden una porción de un anticuerpo intacto, que comprende preferiblemente la región de unión a antígeno o región variable del mismo. Ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂, Fv y Fc, diacuerpos, anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpo de cadena única; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de un(os) fragmento(s) de anticuerpo(s). Un anticuerpo "intacto" es aquel que comprende una región variable de unión a antígeno, así como un dominio constante de la cadena ligera (CL) y dominios constantes de la cadena pesada CH1, CH2 y CH3. Preferiblemente, el anticuerpo intacto tiene una o más funciones efectoras. La digestión con papaína de los anticuerpos produce dos fragmentos de unión a antígeno idénticos, denominados fragmentos "Fab", donde cada uno comprende un único sitio de unión a antígeno y una región CL y una CH1, y un fragmento "Fc" residual, cuyo nombre refleja su capacidad para cristalizar fácilmente. La región "Fc" de los anticuerpos comprende, por norma, las regiones CH2, CH3 y la región bisagra de una clase principal de anticuerpo IgG1 o IgG2. La región bisagra es un grupo de aproximadamente 15 residuos de aminoácidos que combina la región CH1 con la región CH2-CH3. El tratamiento con pepsina produce un fragmento "F(ab')₂" que tiene dos sitios de unión a antígeno y sigue siendo capaz de entrecruzarse con el antígeno. "Fv" es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio de reconocimiento del antígeno y de unión al antígeno completo. Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de la cadena pesada y uno de la cadena ligera en estrecha asociación no covalente. Es en esta configuración en la que las tres regiones hipervariables (CDR) de cada dominio variable interaccionan para definir un sitio de unión al antígeno en la superficie del dímero VH-VL. Colectivamente, las seis regiones hipervariables confieren al anticuerpo especificidad de unión al antígeno. Sin embargo, incluso un único dominio variable (o la mitad de un Fv que comprende solo tres regiones hipervariables específicas para un antígeno), tiene la capacidad de reconocer y unirse al antígeno, aunque a una afinidad más baja que la del sitio de unión completo. El fragmento Fab también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. Los fragmentos "Fab" difieren de los fragmentos Fab en la adición de algunos residuos en el extremo carboxilo terminal del dominio CH1 de la cadena pesada incluyendo una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Los fragmentos de anticuerpo F(ab')₂ se obtuvieron originalmente como pares de fragmentos Fab' que tienen cisteínas bisagra entre ellos. También se conocen otros agentes químicos de acoplamiento de fragmentos de anticuerpo (ver, por ejemplo, Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, 1996; US 4.342.566). Los fragmentos de anticuerpo "Fv de cadena única" o "scFv" comprenden preferiblemente los dominios V y V del anticuerpo, en donde estos dominios se presentan en una única cadena polipeptídica. Preferiblemente, el polipéptido Fv además comprende un conector polipeptídico entre los dominios VH y VL que permite al fragmento scFv formar la estructura deseada para su unión al antígeno. Anticuerpos Fv de cadena única se conocen, por ejemplo, a partir de Plückerthun *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg y Moore eds., Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269-315 (1994), WO93/16185, US 5.571.894, US 5.587.458; Huston et al. (1988, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85, 5879) o Skerra y Plueckthun (1988, *Science* 240, 1038). Los "anticuerpos biespecíficos" son preferiblemente anticuerpos divalentes únicos (o fragmentos inmunoterapéuticamente eficaces de los mismos) que tienen dos sitios de unión al antígeno con especificidad diferente. Por ejemplo, el primer sitio de unión al antígeno está dirigido a un receptor de angiogénesis (por ejemplo, receptor de integrina o VEGF), mientras que el segundo sitio de unión al antígeno está dirigido a un receptor ErbB (por ejemplo, EGFR o Her2). Los anticuerpos biespecíficos pueden producirse mediante técnicas químicas (ver, por ejemplo, Kranz et al. (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 5807), mediante técnicas de "polidoma" (ver el documento US 4.474.893) o mediante técnicas de ADN recombinante que son todas bien conocidas por sí mismas. En los documentos WO 91/00360, WO 92/05793 y WO 96/04305 se describen métodos adicionales. También pueden prepararse anticuerpos biespecíficos a partir de anticuerpos de cadena única (ver, por ejemplo, Huston et al. (1988, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85, 5879) o Skerra y Plueckthun (1988) *Science* 240, 1038). Estos son análogos de regiones variables de anticuerpo producidos como una cadena polipeptídica única. Para formar el agente de unión biespecífico, los anticuerpos de cadena única pueden conjugarse entre sí químicamente o mediante métodos de ingeniería genética conocidos en el arte. También es posible producir anticuerpos biespecíficos según esta invención usando secuencias cremallera de leucinas. Las secuencias empleadas derivan de las regiones cremallera de leucinas de los factores de transcripción Fos y Jun (Landschulz et al., 1988, *Science* 240, 1759; para una revisión, ver Maniatis y Abel, 1989, *Nature* 341, 24). Las cremalleras de leucinas son secuencias de aminoácidos específicas con una longitud de aproximadamente 20-40 residuos con residuos de leucina que normalmente ocurren cada siete residuos. Estas secuencias cremallera forman hélices α anfipáticas con los residuos de leucina alineados en el lado hidrófobo para la formación de dímeros. Los péptidos que se corresponden con las cremalleras de leucinas de las proteínas Fos y Jun forman preferiblemente heterodímeros (O'Shea et al., 1989, *Science* 245, 646). Los anticuerpos biespecíficos que contienen cremalleras y los métodos para su elaboración también se describen en los documentos WO 92/10209 y WO 93/11162. Un

anticuerpo biespecífico según la invención puede ser un anticuerpo, dirigido frente al receptor de VEGF y el receptor de $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ según se describió anteriormente con respecto a los anticuerpos que tienen una única especificidad.

Los "heteroanticuerpos" preferiblemente son dos o más anticuerpos o fragmentos de unión a anticuerpo que están unidos, donde cada uno de ellos presenta una especificidad de unión diferente. Los heteroanticuerpos pueden prepararse conjugando dos o más anticuerpos o fragmentos de anticuerpo. Los heteroanticuerpos preferidos están compuestos por fragmentos Fab/Fab' entrecruzados. Pueden usarse diversos agentes de conjugación o entrecruzamiento para conjugar los anticuerpos. Entre los ejemplos se encuentran la proteína A, carboimida, N-succinimidil-S-acetil-tioacetato (SATA) y N-succinimidil-3-(2piridilditio) propionato (SPDP) (ver por ejemplo, Karpovsky et al. (1984) J. Exp. Med. 160, 1686; Liu et al. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 8648). Entre otros métodos se incluyen los descritos por Paulus, Behring Inst. Mitt., Nº 78, 118 (1985) ; Brennan et al. (1985) Science 30 Method:81 o Glennie et al. (1987) J. Immunol. 139, 2367. En otro método se utiliza o-fenilendimaleimida (oPDM) para acoplar tres fragmentos Fab' (documento WO 91/03493). También son adecuados los anticuerpos multiespecíficos que están en el contexto de la presente descripción y pueden prepararse, por ejemplo, según los contenidos de los documentos WO 94/13804 y WO 98/50431.

El término "proteína de fusión" hace referencia preferiblemente a una molécula natural o sintética compuesta de una o más proteínas o péptidos, o fragmentos de los mismos que tienen especificidad diferente, que se unen entre sí opcionalmente mediante una molécula enlazadora. Como realización específica el término incluye construcciones de fusión, en las que al menos una proteína o péptido es una inmunoglobulina o anticuerpo, respectivamente, o una parte del mismo ("inmunoconjugados").

El término "inmunoconjugado" preferiblemente hace referencia a un anticuerpo o inmunoglobulina, respectivamente, o un fragmento inmunológicamente eficaz del mismo, que se fusiona mediante enlace covalente a una molécula no inmunológicamente eficaz. Preferiblemente esta pareja de fusión es un péptido o una proteína, que puede estar glucosilada. Dicha molécula no anticuerpo puede estar unida al extremo C-terminal de las cadenas pesadas constantes del anticuerpo o a los extremos N-terminales de las cadenas ligeras y/o pesadas variables. Las parejas de fusión pueden estar unidas a través de una molécula enlazadora, que, por norma, es un péptido que contienen de 3 a 15 residuos de aminoácidos. Los inmunoconjugados según la invención constan de una inmunoglobulina o fragmento inmuterapéuticamente eficaz de la misma, dirigida frente a un receptor tirosina quinasa, preferiblemente un receptor ErbB (ErbB1/ErbB2) y un péptido antagonista de integrina, o un receptor angiogénico, preferiblemente una integrina o receptor de VEGF y TNF α o una proteína de fusión que está compuesta esencialmente de TNF α e IFN γ u otra citocina adecuada, que está ligada con su extremo N-terminal al extremo C-terminal de dicha inmunoglobulina, preferiblemente la porción Fc de la misma. El término incluye también las construcciones de fusión correspondientes que comprenden inmunoglobulinas (anticuerpos) bi o multiespecíficas o fragmentos de las mismas. El término "derivado funcionalmente intacto" significa según la explicación de esta invención, preferiblemente, un fragmento o porción, modificación, variante, homólogo o forma des inmunizada (modificación en donde se han eliminado los epítomos que son responsables de las respuestas inmunitarias) de un compuesto, péptido, proteína, anticuerpo (inmunoglobulina), inmunoconjugado, etc., que tiene principalmente la misma función biológica y/o terapéutica en comparación con el compuesto, péptido, proteína, anticuerpo (inmunoglobulina), inmunoglobulina, etc. Sin embargo, el término incluye también estos derivados, que muestran una eficacia reducida o aumentada.

El término "citocina" es preferiblemente un término genérico para las proteínas liberadas por una población celular que actúan sobre otras células como mediadores intercelulares. Ejemplos de estas citocinas son las linfoquinas, monoquinas y hormonas polipeptídicas tradicionales. Entre las citocinas se incluyen las hormonas del crecimiento, como la hormona del crecimiento humano, hormona de crecimiento humano N-metionilo, y hormona de crecimiento bovino; hormona paratiroidea; tiroxina; insulina; proinsulina; relaxina; prorrelaxina; hormonas glucoproteicas como la hormona folículo estimulante (FSH), hormona estimulante de tiroides (TSH), y la hormona luteinizante (LH); factor de crecimiento hepático; factor de crecimiento de fibroblastos; prolactina; lactógeno placentario; péptido asociado a gonadotropina de ratón; inhibina; activina; factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) ; integrina; trombopoyetina (TPO) ; factores de crecimiento nervioso como NGF β ; factor de crecimiento de plaquetas; factores de crecimiento transformante (TGF) como TGF α y TGF β ; eritropoyetina (EPO); interferones como IFN α , IFN β e IFN γ ; factores estimulantes de colonias como M-CSF, GM-CSF y G-CSF; interleucinas como IL-1, IL-1a, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; y TNF α o TNF β . Las citocinas preferidas según la invención son los interferones y el TNF α .

El término "agente citotóxico" según se usa en este documento hace referencia preferiblemente a una sustancia que inhibe o previene la función celular y/o causa la destrucción de las células. Preferiblemente, el término pretende incluir isótopos radiactivos, agentes quimioterapéuticos y toxinas, como toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de las mismas. El término puede incluir también miembros de la familia de las citocinas, preferiblemente IFN γ así como agentes antineoplásicos que también tienen actividad citotóxica.

Los términos “agente quimioterapéutico” o “agente antineoplásico” se contemplan según la explicación de esta invención, preferiblemente como un miembro de la clase de “agentes citotóxicos”, como se especifica anteriormente, e incluye agentes químicos que muestran efectos antineoplásicos, es decir, evitan el desarrollo, maduración o diseminación de las células neoplásicas, directamente sobre las células tumorales, por ejemplo, mediante efectos citostáticos o citotóxicos, y no directamente a través de mecanismos como la modificación de la respuesta biológica. Los agentes quimioterapéuticos adecuados según la invención son, preferiblemente, compuestos químicos naturales o sintéticos, aunque no están expresamente excluidas las moléculas biológicas como proteínas, polipéptidos, etc. Hay un gran número de agentes antineoplásicos disponibles para su uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que podrían incluirse en la presente invención para el tratamiento de tumores o neoplasias en terapia de combinación con TNF α y los agentes antiangiogénicos citados anteriormente, opcionalmente con otros agentes como antagonistas del receptor de EGF. Cabe destacar que los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse opcionalmente junto con la terapia de combinación mencionada anteriormente. Entre los ejemplos de agentes quimioterapéuticos se incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, mostazas nitrogenadas, compuestos etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con acción alquilantes como nitrosoureas, cisplatino y dacarbazina; antimetabolitos, por ejemplo, ácido fólico, antagonistas de purinas o de pirimidinas; inhibidores mitóticos, por ejemplo, alcaloides de la vinca y derivados de podofilotoxina; antibióticos citotóxicos y derivados de camptotecina. Entre los agentes quimioterapéuticos o quimioterapia se incluyen amifostina (etioli), cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina (mostaza nitrogenada), estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina), doxorubicina lipo (doxil), gemcitabina (gemzar), daunorubicina, daunorubicina lipo (daunoxoma), procarbazona, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo (5-FU), vinblastina, vincristina, bleomicina, paclitaxel (taxol), docetaxel (taxotere), aldesleuquina, asparraginasa, busulfán, carboplatino, cladribina, camptotecina, CPT-1, 10-hidroxi-7-etil-captotecina (SN38), dacarbazina, floxuridina, fludarebina, hidroxiaurea, ifosfamida, idarubicina, mesna, interferón alfa, interferón beta, irinotecán, mitoxantrona, topotecán, leuprólido, megestrol, melfalán, mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina, pipobromano, plicamicina, estreptozocina, tamoxifeno, tenopósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo, vinorelbina, clorambucilo y combinaciones de los mismos.

Entre los agentes quimioterapéuticos preferidos según la invención se incluye cisplatino, gemcitabina, temozolomida, doxorubicina, paclitaxel (taxol) y bleomicina.

El término “inmunotóxico” hace referencia preferiblemente a un agente que combina la especificidad de una inmunomolécula, por ejemplo, un anticuerpo o equivalente funcional del mismo con un residuo tóxico, por ejemplo, una función citotóxica tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos adicionales de agentes antineoplásicos coterapéuticos y, preferiblemente, de agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos, agentes inmunomoduladores y/o agentes inmunotóxicos se incluyen preferiblemente anticuerpos frente a una o más dianas, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en HER, HER2, PDGF, PDGFR, EGF, EGFR, VEGF, VEGFR y/o VEGFR2, en el que dichos anticuerpos se seleccionan preferiblemente entre Herceptin, bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin®), cetuximab (Erbix®) y nimotuzumab, y preferiblemente moléculas pequeñas o nuevas entidades químicas frente a una o más de estas dianas, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) y ZD6474 (ZACTIMA™).

En un ejemplo preferido de la presente descripción, los agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos, agentes inmunomoduladores y/o agentes inmunotóxicos se seleccionan entre uno o más de los grupos siguientes:

- a) agentes alquilantes,
- b) antibióticos,
- c) antimetabolitos,
- d) productos biológicos e inmunomoduladores,
- e) hormonas y antagonistas de los mismos,
- f) derivados del gas mostaza,
- g) alcaloides,
- h) inhibidores de proteína quinasas.

En un aspecto más preferido de la presente invención, los agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos, agentes inmunomoduladores y/o agentes inmunotóxicos se seleccionan entre uno o más de los grupos siguientes:

- a) agentes alquilantes seleccionados entre busulfán, melfalán, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina (BCNU) , nimustina (ACNU) , lomustina (CCNU) , ifosfamida, temozolomida y altretamina,
- 5 b) antibióticos, seleccionados entre leomicina, doxorubicina, adriamicina, idarrubicina, epirubicina y plicamicina,
- c) antimetabolitos, seleccionados entre sulfonamidas, antagonistas del ácido fólico, gemcitabina, 5-fluorouracilo (5-FU) , leucovorina, leucovorina con 5-FU, 5-FU con folinato de calcio y leucovorina, capecitabina, mercaptopurina, cladribina, pentostatina, metotrexato, raltitrexed, pemetrexed, tioguanina, derivados de camptotecina (topotecán, irinotecán),
- 10 d) productos biológicos e inmunomoduladores, seleccionados entre interferón $\alpha 2A$, interleucina 2 y levamisol,
- e) hormonas y antagonistas de las mismas, seleccionadas entre flutamida, goserelina, mitotano y tamoxifeno,
- f) derivados de gas mostaza, seleccionados entre melfalán, carmustina y mostaza nitrogenada,
- g) alcaloides, seleccionados entre taxanos, docetaxel, paclitaxel, etopósido, vincristina, vinblastina y vinorelbina.

15 Con respecto a la presente invención, el término “agente quimioterapéutico adicional” hace referencia a un agente quimioterapéutico que es diferente de al menos un ligando específico de integrinas como se define en este documento y diferente de al menos uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes según se define en este documento. Con respecto a la presente invención, el “agente quimioterapéutico adicional” según se define en este documento también se denomina “agente quimioterapéutico adicional (b)” o “agente quimioterapéutico adicional distinto de al menos un ligando específico de integrinas y de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b)”.

20 Con respecto a la presente invención, el término “uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales” hace referencia a uno o más agentes quimioterapéuticos que son diferentes de al menos un ligando específico de integrinas como se define en este documento y diferente de al menos uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes según se define en este documento. Con respecto a la presente invención, los “uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales” según se define en este documento también se denominan “uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales (b)” o “uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b)”.

25 El término “agente antineoplásico coterapéutico” o, preferiblemente, “agente antineoplásico coterapéutico adicional” es preferiblemente como se define en este documento. Más preferiblemente, se selecciona del grupo que consiste en

- 30 i) un agente quimioterapéutico adicional según se define en este documento que es diferente de al menos un ligando específico de integrinas como se define en este documento y diferente del agente quimioterapéutico alquilante, como se define en este documento y
- ii) radioterapia, preferiblemente radioterapia como se define en este documento.

35 El término “uno o más agentes antineoplásicos coterapéuticos” es preferiblemente como se define en este documento. Más preferiblemente, se selecciona del grupo que consiste en

- i) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas según se define en este documento y de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes según se define en este documento, y
- ii) radioterapia, preferiblemente radioterapia según se define en este documento.

40 Incluso más preferiblemente, el término “uno o más agentes antineoplásicos coterapéuticos adicionales” se selecciona del grupo que consiste en uno o más agentes coterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas según se define en este documento y de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes según se define en este documento.

45 Las dosis y las pautas de administración preferiblemente estándar para los agentes antineoplásicos coterapéuticos dados anteriormente y/o a continuación son conocidos en el arte.

Los términos “cáncer” y “tumor” hacen referencia o describen la afección fisiológica en mamíferos que típicamente se caracteriza por crecimiento celular no regulado. Mediante las composiciones farmacéuticas según la presente descripción pueden tratarse tumores como los tumores de mama, corazón, pulmón, intestino delgado, colon, bazo, riñón, vejiga, cabeza y cuello, ovario, próstata, cerebro, páncreas, piel, hueso, médula ósea, sangre, timo, útero, testículos, cuello uterino e hígado. Más específicamente, el tumor se selecciona del grupo que consiste en adenoma, angiosarcoma, astrocitoma, carcinoma epitelial, germinoma, glioblastoma, glioma, hamartoma, hemangioendotelioma, hemangiosarcoma, hematoma, hepatoblastoma, leucemia, linfoma, meduloblastoma, melanoma, neuroblastoma, osteosarcoma, retinoblastoma, rdbomiosarcoma, sarcoma y teratoma.

En detalle, el tumor/cáncer se selecciona del grupo que consiste en melanoma lentiginoso acral, queratosis actínica, adenocarcinoma, carcinoma quístico adenoide, adenomas, adenosarcoma, carcinoma adenoescamoso, tumores astrocíticos, carcinoma de la glándula de Bartolino, carcinoma basocelular, carcinomas de glándulas broquiales, capilar, carcinoides, carcinoma, carcinosarcoma, del cuerpo cavernoso, colangiocarcinoma, condrosarcoma, papiloma/carcinoma del plexo coroideo, carcinoma de células claras, cistadenoma, tumor del seno 35 endodérmico, hiperplasia endometrial, sarcoma estromal endometrial, adenocarcinoma endometroide, ependimario, epitelioide, sarcoma de Ewing, fibrolamelar, hiperplasia nodular focal, gastrinoma, tumores de células germinales, glioblastoma, glucagonoma, hemangioblastomas, hemangioendotelioma, hemangiomas, adenoma hepático, adenomatosis hepática, carcinoma hepatocelular, insulinooma, neoplasia intraepitelial, neoplasias de células escamosas interepiteliales, carcinoma de células escamosas invasivas, carcinoma de células grandes, leiomioma, melanomas malignos lentiginosos, melanoma maligno, tumores mesoteliales malignos, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma meníngeo, mesotelial y metastásico, carcinoma mucoepidermoide, neuroblastoma, adenocarcinoma neuroepitelial, melanoma nodular, carcinoma microcítico, oligodendroglioma, osteosarcoma, polipéptido pancreático, adenocarcinoma papilar seroso, tumores de la célula pineal y de la pituitaria, plasmacitoma, pseudosarcoma, blastoma pulmonar, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rdbomiosarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, carcinoma de células pequeñas, carcinomas de tejidos blandos, tumor secretor de somatostatina, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, submesotelial, melanoma superficial difuso, carcinoma indiferenciado, melanoma uveal, carcinoma verrucoso, vipoma, carcinoma bien diferenciado y tumor de Wilm. Más preferiblemente, el tumor/cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer intracerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer rectal, astrocitoma, preferiblemente astrocitoma de grados II, III o IV, glioblastoma, preferiblemente glioblastoma multiforme (GBM), cáncer de pulmón microcítico (CPM) y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), preferiblemente cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), melanoma metastásico, cáncer de próstata independiente de andrógenos (CPIA) metastásico, cáncer de próstata dependiente de andrógenos (CPDA) metastásico y cáncer de mama. Incluso más preferiblemente, el tumor/cáncer se selecciona del grupo que consiste en astrocitoma, preferiblemente astrocitoma de grados II, III o IV, glioblastoma, preferiblemente glioblastoma multiforme, cáncer de pulmón microcítico (CPM) y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), preferiblemente cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), melanoma metastásico, cáncer de próstata independiente de andrógenos (CPIA) metastásico y cáncer de próstata dependiente de andrógenos (CPDA) metastásico. También más preferiblemente, el tumor/cáncer se selecciona entre metástasis, preferiblemente metástasis cerebrales, de cáncer de pulmón microcítico (CPM) y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), preferiblemente cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), melanoma metastásico, cáncer de próstata independiente de andrógenos (CPIA) metastásico, cáncer de próstata dependiente de andrógenos (CPDA) metastásico y cáncer de mama.

En un ejemplo de la presente revelación que comprende la invención, las “composiciones farmacéuticas” de la invención pueden comprender agentes que reducen y eliminan los efectos adversos asociados con la terapia de combinación de la presente invención (“terapia adyuvante”), que incluye, entre otros, aquellos agentes que, por ejemplo, reducen el efecto tóxico de agentes antineoplásicos, como, inhibidores de la resorción ósea o agentes cardioprotectores. Dichos agentes para el tratamiento sintomático previenen o reducen la incidencia de náuseas o vómitos asociados con quimioterapia, radioterapia o con la intervención quirúrgica, o reducen la incidencia de infecciones asociadas con la administración de fármacos antineoplásicos mielodepresores. Los agentes para el tratamiento sintomático son bien conocidos en el arte. Los agentes inmunoterapéuticos según la invención pueden administrarse adicionalmente con tratamientos sintomáticos similares como BCG y estimuladores del sistema inmunitario. Adicionalmente, las composiciones pueden incluir agentes inmunoterapéuticos o agentes quimioterapéuticos que contienen radioisótopos citotóxicos eficaces o agentes citotóxicos, como péptidos citotóxicos (por ejemplo, citocinas) o fármacos citotóxicos y similares. El término “kit farmacéutico” para el tratamiento de tumores o metástasis tumorales hace referencia a un envase y, como norma, a las instrucciones para el uso de los reactivos en métodos para tratar tumores y metástasis tumorales. Típicamente, un reactivo en un kit de esta invención se formula como composición terapéutica según se describe en este documento y, por tanto, puede estar en cualquiera de las diversas formas adecuadas para su distribución en un kit. Estas formas pueden incluir un líquido, polvo, comprimido, suspensión y la formulación similar para proporcionar el antagonista y/o la proteína de fusión de la presente invención. Los reactivos pueden proporcionarse en recipientes independientes adecuados para su administración por separado según los métodos actuales, o alternativamente pueden proporcionarse en combinación con una composición en un único recipiente en el envase. El envase puede contener una cantidad suficiente de una o más dosis de reactivos según los métodos de tratamiento descritos en este documento. Un kit de esta invención también contiene las “instrucciones de uso” de los materiales contenidos en el envase.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” y las variaciones gramaticales de los mismos, cuando hacen referencia a composiciones, vehículos, diluyentes y reactivos, se utilizan indistintamente, y representan que los materiales son adecuados para su administración a o sobre un mamífero sin la producción de efectos fisiológicos no deseados, como náuseas, mareos, molestias gástricas y similares. La preparación de una composición farmacológica que contiene principios activos disueltos o dispersos en la misma es bien conocida en el arte y no necesariamente está limitada en base a la formulación. Típicamente, estas composiciones se preparan como inyectables, tanto en soluciones líquidas como en suspensiones; sin embargo, también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para su disolución, o suspensión, en líquido antes de su uso. La preparación también puede emulsionarse. El principio activo puede mezclarse con excipientes que sean farmacéuticamente aceptables y compatibles con el principio activo y en cantidades adecuadas para su uso en los métodos terapéuticos descritos en este documento. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol o similares y combinaciones de los mismos. Además, si se desea, la composición puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampón del pH y similares que potencien la eficacia del principio activo. La composición terapéutica de la presente invención puede incluir sales farmacéuticamente aceptables de sus componentes. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres del polipéptido) y que se forman con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, tartárico, mandélico y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también pueden derivar de bases inorgánicas como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio y hierro, así como de bases orgánicas como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína y similares. Es particularmente preferida la sal HCl cuando se usa en la preparación de polipéptidos cíclicos antagonistas de α . Los vehículos fisiológicamente tolerables son bien conocidos en el arte. Entre los ejemplos de vehículos líquidos están soluciones acuosas estériles que no contienen materiales añadidos a los principios activos y agua, o contienen un tampón como fosfato sódico a un valor de pH fisiológico, solución salina fisiológica o ambos, como solución salina tamponada con fosfato. Aún más, los vehículos acuosos pueden contener más de una sal tampón, así como sales como cloruros sódico y potásico, dextrosa, polietilenglicol y otros solutos. Las composiciones líquidas también pueden contener fases líquidas además y con exclusión del agua. Ejemplos de estas fases líquidas adicionales son glicerina, aceites vegetales como aceite de semilla de algodón y emulsiones de aceite en agua. Habitualmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente inmunoterapéutico en forma de, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo o conjugado de anticuerpo es una cantidad tal que, cuando se administra en una composición fisiológicamente tolerable, es suficiente para conseguir una concentración plasmática de aproximadamente 0,01 microgramos (μ g) por mililitro (ml) a aproximadamente 100 μ g/ml, preferiblemente de aproximadamente 1 μ g/ml a aproximadamente 5 μ g/ml y, normalmente, aproximadamente 5 μ g/ml. La dosis establecida de forma diferencial puede variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, en una o más administraciones diarias durante uno o varios días. Cuando el agente inmunoterapéutico está en forma de fragmento de un anticuerpo monoclonal o conjugado, la cantidad puede ajustarse fácilmente en base a la masa del fragmento / conjugado en relación con la masa del anticuerpo completo. Una concentración plasmática en molaridad preferida es de aproximadamente 2 micromolar (μ M) a aproximadamente 5 milimolar (mM) y, preferiblemente, de aproximadamente 100 μ M a 1 mM de antagonista del anticuerpo. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente según esta invención que es un péptido no inmunoterapéutico o un polipéptido proteico (por ejemplo, IFN- α) u otra molécula pequeña de tamaño similar, típicamente es una cantidad de polipéptido que cuando se administra en una composición fisiológicamente tolerable es suficiente para lograr una concentración plasmática de aproximadamente 0,1 microgramo (μ g) por microlitro (ml) a aproximadamente 200 μ g/ml, preferiblemente de aproximadamente 1 μ g/ml a aproximadamente 150 μ g/ml. En base a un polipéptido que tiene una masa de aproximadamente 500 gramos por mol, la concentración plasmática preferida en molaridad es de aproximadamente 2 micromolar (μ M) a aproximadamente 5 milimolar (mM) y preferiblemente de 100 μ M a 1 mM de antagonista del polipéptido. La dosis típica de un principio activo, que preferiblemente es un antagonista químico o un agente quimioterapéutico (químico) según la invención (ni un agente inmunoterapéutico ni un péptido/proteína inmunoterapéutico) es de 10 mg a 1000 mg, preferiblemente, aproximadamente 20 a 200 mg y, más preferiblemente de 50 a 100 mg por kilogramo de peso corporal al día. La dosis preferida de un principio activo, que es preferiblemente un antagonista químico o un agente quimioterapéutico (químico) según la invención (ni un agente inmunoterapéutico ni un péptido/proteína no inmunoterapéutico) es de 0,5 mg a 3000 mg por paciente y día, más preferiblemente de 10 a 2500 mg por paciente y día y, especialmente, de 50 a 1000 mg por paciente y día o por kilogramo de peso corporal, preferiblemente aproximadamente de 0,1 a 100 mg/kg y, más preferiblemente, de 1 mg a 50 mg/kg, preferiblemente por unidad de dosis y, más preferiblemente por día, o por metro cuadrado de superficie corporal, preferiblemente de 0,5 mg a 2000 mg/m², más preferiblemente de 5 a 1500 mg/m² y, especialmente, 50 a 1000 mg/m², preferiblemente por unidad de dosis y, más preferiblemente, por día.

Los términos “terapéuticamente eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” hacen referencia a una cantidad de un fármaco eficaz para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas, reducir el tamaño del tumor, inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y, preferiblemente, detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos, inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y, preferiblemente, detener) las metástasis tumorales, inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas

asociados con el cáncer. Según el grado en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o matar a las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer la eficacia puede medirse, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y/o determinando las tasas de respuesta (TR).

- 5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "derivado fisiológicamente funcional" hace referencia preferiblemente a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto para su uso según la presente invención, por ejemplo, un éster o una amida, que tras su administración a un mamífero es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Estos derivados están claros para los expertos en la materia, sin necesidad de experimentación, y con referencia a las enseñanzas del Burger's Medicinal Chemistr y And Drug Discover y, 5ª edición, vol. 1: Principles and Practice, que se incorpora a este documento a modo de referencia hasta el grado en que muestra derivados fisiológicamente funcionales.

- 10 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" hace referencia preferiblemente a un complejo de estequiometría variable compuesto por un soluto (en esta invención, un compuesto ligando de integrinas y/o un agente antineoplásico coterapéutico (o una sal o derivado fisiológicamente funcional de la misma)) y un solvente. Estos solventes para el objetivo de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen, pero sin limitaciones, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el solvente utilizado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de solventes farmacéuticamente aceptables adecuados se incluyen, pero sin limitaciones, agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente, el solvente usado es agua. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se utilizarán según la invención y su preparación son conocidas en el arte. Si el compuesto en sí no es una sal, puede transferirse fácilmente a una sal mediante la adición del ácido farmacéuticamente aceptable o de una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases farmacéuticamente aceptables son conocidos en el arte, por ejemplo de la literatura citada en este documento.

- 20 Los compuestos que se usarán según la invención, preferiblemente el ligando específico de integrinas y/o al menos un agente antineoplásico coterapéutico adicional diferente de al menos un ligando específico de integrinas, pueden administrarse generalmente al paciente en la forma y en la vía o manera que es conocida en el arte para los compuestos o clases de compuestos respectivos, por ejemplo, como se describe en este documento o como se describe en la literatura citada en el presente documento.

- 25 El ligando específico de integrinas ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) se aplica preferiblemente como una sal farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente la sal clorhidrato farmacológicamente aceptable y, especialmente, se aplica preferiblemente como una sal interior (o interna) , que es el compuesto ciclo- (Arg-Gly-AspDPhe-NMe-Val) como tal.

Con respecto al ligando específico de integrinas ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal0029, las siguientes formas de escribir el nombre se contemplan, preferiblemente como equivalentes:

- 35 ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-[NMe]Val) = ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-[NMe]-Val) = ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) = ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) = ciclo(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) = ciclo(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) = cRGDfNMeV = c (RGDfNMeV).

El ligando específico de integrinas ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) también se denomina cilengitide, que es la DCI (denominación común internacional) de dicho compuesto.

- 40 El ligando específico de integrina ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) también se describe en los documentos EP 0 770 622 A, US 6.001.961, WO 00/15244 y PCT/US07/01446 del mismo solicitante.

- 45 Resultados recientes muestran que inhibir las integrinas, especialmente $\alpha v \beta 3$ y/o $\alpha v \beta 5$, normalmente expresadas en diversas células cancerosas, puede disminuir significativamente la resistencia a los agentes quimioterapéuticos y/o a la radiación ionizante de las células cancerosas por otro lado, quimiorresistente o radiorresistente y/o pueden inducir un aumento de la sensibilidad de las células cancerosas a los agentes quimioterapéuticos y/o a la radiación ionizante.

Por consiguiente, los ligandos específicos de integrinas, especialmente los ligandos específicos de las integrinas $\alpha v \beta 3$ y/o $\alpha v \beta 5$ según la invención, pueden aplicarse con éxito para mejorar la eficacia de diversos agentes antineoplásicos coterapéuticos.

- 50 Por ejemplo, en un estudio clínico en fase I se utilizó el tratamiento con cilengitide en un estudio de aumento de dosis en diversos tumores cerebrales (NABT 9911). En algunos de los pacientes con GBM en este estudio, se observó una indicación de respuesta. Cilengitide (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), en contraste muy notable

con la mayoría de los agentes antineoplásicos terapéuticos actualmente en uso, presenta un perfil de efectos adversos muy inocuo, con una DMT no conocida en humanos - y se tolera muy bien.

Además de una mortalidad esencialmente del 100% en pacientes con GBM (tasa de supervivencia a 2 años aproximadamente del 25%), la morbilidad debida a complicaciones neurológicas también degrada rápidamente la calidad de vida (CdV).

Por ejemplo, el tratamiento estándar del glioblastoma multiforme, que se asocia con radioterapia y temozolomida, presenta solo un aumento en la mediana de supervivencia de pacientes sometidos a resección de 2, 5 meses (12,1 → 14,6 meses) en comparación con solo radioterapia (Stupp et al., 2005). Sin embargo, en combinación con al menos un ligando específico de integrinas según la invención, preferiblemente seleccionado entre Vitaxin, Abegrin, CNTO95 y ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), más preferiblemente seleccionado entre Vitaxin, Abegrin y ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y en especial, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), este tratamiento estándar muestra una mejora significativa de la eficacia con respecto a un aumento en la mediana de la supervivencia y en la calidad de vida. La literatura citada en este párrafo se incorpora explícitamente en la descripción de la presente solicitud a modo de referencia.

[A modo únicamente de información técnica] CCECC: cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (también denominado carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello):

La incidencia anual mundial de cáncer de células escamosas de cabeza y cuello se estima en 500 000 pacientes; en Estados Unidos y en Europa, se diagnostican anualmente 118.000 nuevos pacientes. El CCECC es más predominante en varones con una proporción varón:mujer de 2:1-4:1. Existe una relación positiva entre el tabaquismo, el consumo de alcohol y el cáncer de cabeza y cuello.

Aproximadamente el 90% de todas las neoplasias de cabeza y cuello presenta histología de células escamosas (CCECC). A la mayoría de los pacientes se les diagnostica el CCECC a la edad de 50-70 años.

La mayoría de los pacientes (75%) presenta enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico. Estos pacientes son tratados principalmente con radioterapia y, en algunos casos, con cirugía. Procedimientos más nuevos, como la quimioterapia de inducción o la quimiorradioterapia podrían proporcionar una mejor supervivencia; sin embargo, la tasa de supervivencia a 5 años permanece aproximadamente al 30%, y el 60% de los sujetos experimentarán una recaída locorregional o distal en los 2 años posteriores de tratamiento inicial.

El grupo de sujetos con enfermedad recurrente y/o con metástasis distantes recién diagnosticadas tienen características de enfermedad muy heterogénea. Sin embargo, la mediana del tiempo de supervivencia, permanece alrededor de 6-8 meses con una mala calidad de vida. Este pronóstico desfavorable no ha cambiado en los últimos 30 años. Entre los tratamientos quimioterapéuticos estándar para el CCECC recurrente y/o metastásico se incluyen fármacos como metotrexato, bleomicina, 5-fluorouracilo (5-FU) y compuestos de platino. Los resultados en fase II prometedores con nuevos agentes como taxanos no pudieron ser confirmados en estudios en fase III. El cisplatino es el fármaco más ampliamente utilizado para el tratamiento del CCECC recurrente y/o metastásico y, por tanto, se considera el tratamiento estándar en esta indicación. En general, todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados sugieren que la combinación de cisplatino y 5-FU producían tasas de respuesta más altas en comparación con los agentes individuales y la mayoría de las demás combinaciones. En general, la terapia de combinación se asoció con toxicidad hematológica y no hematológica más alta. La combinación de cisplatino más 5-FU producía una mejora pequeña aunque cuestionable sobre la monoterapia con una mediana de supervivencia de 6 a 8 meses. Los regímenes que contienen carboplatino + 5-FU también se usan con frecuencia debido a sus mejores perfiles de seguridad (toxicidad renal, otológica, neurológica y gastrointestinal más baja que el cisplatino). Las tasas de respuesta y de supervivencia no presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto a los regímenes basados en cisplatino. Por tanto, se ha aprobado el uso de carboplatino para el tratamiento del CCECC en varios países europeos.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se expresa en prácticamente todos los CCECC. La expresión de EGFR tiene un fuerte significado pronóstico, lo que proporciona el fundamento para su uso como agentes dirigidos a EGFR, como cetuximab (Erbix®), en esta indicación (Burtness, JCO 2005; Bourhis, JCO 2006). Erbitux se ha aprobado en EE.UU. como monoterapia para la enfermedad metastásica y en combinación con radioterapia para el CCECC no extirpable, en el que se ha demostrado una prolongación de la supervivencia de 20 meses.

En un ensayo clínico en fase III con la combinación de Cis o carboplatino, 5-FU y Erbitux se ha demostrado una prolongación significativa de la mediana del tiempo de supervivencia en pacientes con CCECC localmente recurrente o metastásico. La mediana del tiempo de supervivencia observada de 10,1 meses está entre los más largos hasta la fecha en un ensayo clínico en fase III para estos pacientes. La literatura citada en este párrafo se incorpora explícitamente en la descripción de la presente solicitud a modo de referencia.

[A modo únicamente de información técnica] CPNM: cáncer de pulmón no microcítico El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. Aproximadamente 170.000 nuevos casos de cáncer de pulmón y 160.000 muertes debido a esta enfermedad al año se producen solo en Estados Unidos. El CPNM representa aproximadamente el 80% de todos los casos de cáncer de pulmón.

5 En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 30% de los pacientes con CPNM presentan enfermedad localmente avanzada y el 40% enfermedad metastásica. Los resultados quirúrgicos en los estadios iniciales son malos en comparación con otros tipos de tumores (aproximadamente el 40% de recurrencias en los estadios I-II). En la enfermedad metastásica, la quimioterapia es el tratamiento de elección, aunque los beneficios para la supervivencia han sido modestos, lo que daba lugar a una supervivencia a un año del 40% y una supervivencia a
10 cinco años inferior al 15%.

Está comúnmente aceptado que el tratamiento estándar para la enfermedad avanzada (estadios IV y IIb con derrame pleural maligno) consiste en quimioterapia a base de platino (cisplatino o carboplatino). Sin embargo, hay muchas preguntas abiertas en el tratamiento de estos pacientes, como el papel de regímenes de terapia de combinación que incluyen más de dos fármacos, tratamientos sin platino y nuevos métodos terapéuticos dirigidos.

15 Actualmente, se han observado tasas de respuesta de aproximadamente el 20-30% y medianas del tiempo de supervivencia de 6 a 11 meses en el tratamiento de CPNM metastásico. Se usan varias combinaciones de quimioterapia con eficacia comparable. Las combinaciones de cis/carboplatino más vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel o docetaxel están entre los regímenes más frecuentes usados para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico.

20 Se ha iniciado un ensayo clínico en fase III basado en los resultados de un ensayo clínico en fase II aleatorizado en 86 pacientes tratados con cisplatino/vinorelbina más cetuximab frente a cisplatino/vinorelbina solo. El ensayo clínico en fase II mostraba una ventaja de la combinación de cetuximab con respecto a la tasa de respuesta global (53% en el grupo experimental y 32% en el grupo control [Gatzemeier, ASCO 2003, resumen N° 2582]). En el ensayo clínico en fase III se programó incluir a 1.100 pacientes (550 por grupo) y se diseñó para que tuviera potencia estadística que demostrara un aumento en la mediana de supervivencia global de 7 meses (grupo estándar) a 10 meses (en
25 combinación con Erbitux). Ya ha terminado la inclusión en este estudio y pronto se obtendrán los primeros resultados. La literatura citada en este párrafo se incorpora explícitamente en la descripción de la actual aplicación por referencia.

[Solo a modo de información técnica] CPM: cáncer de pulmón microcítico El cáncer de pulmón microcítico (CPM) representa del 15-20% de todos los casos de cáncer de pulmón en el mundo, lo que equivale a aproximadamente 80.000 nuevos pacientes cada año. Un análisis reciente de la base de datos de Surveillance, Epidemiology and End Results confirmó que en Estados Unidos, la proporción de pacientes con cáncer de pulmón microcítico ha disminuido de aproximadamente el 20 al 13, 8% en 1998, probablemente gracias a la implementación de los programas para dejar de fumar. Sin embargo, este suceso se ve superado en cierto grado por la alta y creciente
30 prevalencia del tabaquismo en otras partes del mundo.

El CPM está diseminado, habitualmente, en el momento de su presentación, con aproximadamente del 60 al 70% de los pacientes con una enfermedad diseminada (estadio generalizado) en la presentación. Por tanto, raramente la cirugía es una opción y se aplica solo a pacientes con enfermedad localizada (limitada). La recaída y muerte debido a CPM es inminente incluso en pacientes que han sido tratados con resección quirúrgica. Sin otra terapia que la
40 cirugía, la supervivencia fue de 2 meses para los pacientes con CPM en estadio generalizado y de 3 meses para pacientes con CPM en estadio limitado (Green, Am J Med 1969).

La quimioterapia de combinación sistémica sigue siendo el fundamento del tratamiento del ICPM, tanto en el estadio limitado como en el diseminado de su enfermedad. Durante más de 20 años, el etopósido y el cis/carboplatino se consideraron los agentes estándar actuales utilizados en combinación para el tratamiento de primera línea de
45 pacientes con CPM en el mundo occidental. La terapia de combinación con más de dos fármacos en ensayos clínicos tiene como resultado tasas de respuesta más altas, aunque también toxicidad mayor y no daba lugar a un beneficio en la supervivencia global clínicamente relevante. Se ha demostrado que la terapia de combinación compuesta por ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina fue igualmente eficaz que la terapia de combinación con platino/etopósido, aunque tiene un perfil de toxicidad más desfavorable debido a la inclusión de antraciclina. En
50 Japón, el cisplatino más irinotecán se usa más frecuentemente para el tratamiento de primera línea del CPM tras un ensayo clínico japonés en que se obtuvo una supervivencia global favorable. Sin embargo, estudios realizados en el hemisferio occidental no permitieron confirmar estos resultados, por tanto, este régimen no se usa de forma generalizada en esa parte del mundo.

En el estadio diseminado del CPM, las tasas de respuesta global a la quimioterapia oscilan del 40 al 70%. El tiempo hasta la progresión es corto, con progresión de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, progresando durante los 3 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia. La mediana de la supervivencia es de 7 a 11 meses.

Menos del 5% de los pacientes sobreviven más de 2 años. La literatura citada en este párrafo se incorpora explícitamente en la descripción de la presente solicitud a modo de referencia.

5 Por tanto, incluso a la vista de los resultados alcanzados durante los últimos años, el pronóstico de los pacientes con respecto a las enfermedades más cancerosas sigue siendo inexorable. Por tanto, existe la necesidad de mejorar los medicamentos, los métodos terapéuticos y la pauta posológica.

Es un objeto de la presente invención proporcionar estos medicamentos para su uso en el tratamiento del cáncer de colon y/o rectal y pautas de tratamiento.

Por tanto, es objeto de la presente invención:

10 [1] El uso de al menos un ligando específico de integrinas que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de colon y/o rectal, en donde el medicamento se va a utilizar en combinación con

a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados entre el grupo formado por compuestos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, y

15 b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados del grupo que consiste en:

i) inhibidores de EGFR, seleccionado del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo compuesto por gefitinib, erlotinib y lapatinib,

20 ii) alcaloides citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en etopósido, vinblastina y tenipósido, el grupo compuesto por vinorelbina, vincristina y vindesina, el grupo compuesto por docetaxel y paclitaxel y/o el grupo compuesto por irinotecán y topotecán,

iii) antibióticos citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en doxorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, epirrubicina y valrubicina, y

iv) antimetabolitos, seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina y/o el grupo compuesto por pemetrexed, metotrexato y raltitrexed

25 y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El ligando específico de integrinas, que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer de colon y/o rectal en combinación con

30 a) una composición que contiene uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados entre el grupo formado por los compuestos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino y

b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados del grupo que consiste en:

i) inhibidores de EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo compuesto por gefitinib, erlotinib y lapatinib,

35 ii) alcaloides citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en etopósido, vinblastina y tenipósido, el grupo compuesto por vinorelbina, vincristina y vindesina, el grupo compuesto por docetaxel y paclitaxel y/o el grupo compuesto por irinotecán y topotecán.

iii) antibióticos citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en doxorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, epirrubicina y valrubicina y

40 iv) antimetabolitos, seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina y/o el grupo compuesto por pemetrexed, metotrexato y raltitrexed,

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 El ligando específico de integrinas, que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso tal como se describe en el presente documento, en donde al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra a un paciente en una cantidad de 250 mg a 12500 mg por semana.
- Los agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes a este respecto se seleccionan preferiblemente a partir de antibióticos citostáticos, antimetabolitos, alcaloides citostáticos, enzimas citostáticas e inhibidores de EGFR, según se define a continuación.
- 10 A este respecto, los antibióticos citostáticos se seleccionan preferiblemente entre:
- las antraciclinas daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina; y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismos.
- A este respecto, los antimetabolitos se seleccionan preferiblemente entre:
- 15 los antifolatos metotrexato, raltitrexed y pemetrexed y los antagonistas de pirimidina 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabínosido y difluorodesoxicidina y derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- A este respecto, los alcaloides citostáticos se seleccionan preferiblemente entre:
- los derivados de podofilotoxina etopósido y tenipósido;
- los alcaloides de la vinca vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina;
- 20 los taxanos docetaxel y paclitaxel; y
- derivados de camptotecina, más preferiblemente de los derivados de camptotecina irinotecán y topotecán;
- y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- [Solo a modo de información técnica] A este respecto una enzima citostática preferida es la L-asparaginasa; y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 25 Los inhibidores de EGFR a este respecto se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en:
- los productos biológicos anti-EGFR cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab; y los compuestos químicamente derivados anti-EGFR gefitinib, erlotinib y lapatinib;
- y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 Generalmente, al menos un ligando específico de integrinas, uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a), y/o uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se pueden administrar en una cantidad y/o un régimen como se conoce en el arte para el compuesto respectivo.
- Preferiblemente, al menos un ligando específico de integrinas, uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) y/o uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se administran en una cantidad y/o un régimen como se describe anteriormente y/o a continuación para el compuesto respectivo.
- 35 Preferiblemente, al menos un ligando específico de integrinas, uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes se administran en una cantidad y/o un régimen tal como se ha descrito anteriormente para el compuesto respectivo y para el cáncer respectivo.
- 40 Más preferiblemente, al menos un ligando específico de integrinas, uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) y/o uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se administran en una cantidad y/o un régimen como se describe anteriormente para el compuesto respectivo y para el cáncer.

- 5 Preferiblemente, los tipos de cáncer dados en el párrafo numerado como [8] también incluyen metástasis del cáncer respectivo en otros órganos o partes del cuerpo del sujeto. Entre los ejemplos de otros órganos o partes del cuerpo de un sujeto que están predispuestos al desarrollo de metástasis se incluyen, pero sin limitaciones, pulmón, hueso, hígado, cerebro, riñón, glándula suprarrenal, nódulos linfáticos (incluyendo linfangiosis carcinomatosa) corazón y piel.
- El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación en el que uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se seleccionan del grupo que consiste en:
- i) inhibidores de EGFR,
 - 10 ii) alcaloides citostáticos,
 - iii) antibióticos citostáticos, y
 - iv) antimetabolitos,
- y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 El uso como se describe anteriormente y/o a continuación en el que uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se seleccionan del grupo que consiste en:
- i) inhibidores de EGFR, seleccionados entre productos biológicos anti-EGFR y compuestos químicamente derivados,
 - 20 ii) alcaloides citostáticos, seleccionados entre podofilotoxinas, alcaloides de la vinca, taxanos y camptotecinas,
 - iii) antibióticos citostáticos, seleccionados entre antraciclinas, y
 - iv) antimetabolitos, seleccionados entre antagonistas de pirimidina y antifolatos, y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 Los productos biológicos anti-EGFR a este respecto se seleccionan entre cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab;
- Los compuestos químicamente derivados anti-EGFR a este respecto se seleccionan entre gefitinib, erlotinib y lapatinib;
- Los derivados de podofilotoxina a este respecto se seleccionan entre etopósido y tenipósido;
- Los alcaloides de la vinca a este respecto se seleccionan entre vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina;
- 30 Los taxanos a este respecto se seleccionan entre docetaxel y paclitaxel; los derivados de camptotecina a este respecto se seleccionan preferiblemente entre irinotecán y topotecán;
- Las antraciclinas a este respecto se seleccionan preferiblemente entre daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina;
- Los antifolatos a este respecto se seleccionan entre metotrexato, raltitrexed y pemetrexed;
- 35 Los antagonistas de pirimidina a este respecto se seleccionan entre 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina;
- y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 El uso como se describe anteriormente y/o a continuación en el que uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se seleccionan del grupo que consiste en:

i) inhibidores de EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo compuesto por gefitinib, erlotinib y lapatinib,

5 ii) alcaloides citotóxicos, seleccionados del grupo que consiste en etopósido, vinblastina y tenipósido, el grupo compuesto por vinorelbina, vincristina y vindesina, el grupo compuesto por docetaxel y paclitaxel, y/o el grupo 5 compuesto por irinotecán y topotecán,

iii) antibióticos citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en doxorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, epirubicina y valrubicina, y

iv) antimetabolitos, seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina y/o el grupo compuesto por pemetrexed, metotrexato y raltitrexed,

10 y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación en el que al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran a un paciente en una cantidad de 150 mg a 12500 mg por semana.

15 El uso como se describe anteriormente y/o a continuación y, especialmente, como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] a [13], en donde los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, se administran al paciente es una cantidad de 100 a 1000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas.

20 El tratamiento del cáncer, al menos el tratamiento del cáncer con agentes quimioterapéuticos en el sentido más amplio, es un asunto estancado. Por tanto, el tratamiento del cáncer con agentes quimioterapéuticos generalmente incluye una exposición prolongada a uno o más agentes quimioterapéuticos respectivos. Teniendo en cuenta que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos, cuando se aplican a una dosis eficaz, son tóxicos para el organismo del paciente, estos agentes quimioterapéuticos (salvo que no muestren ninguna toxicidad aguda o esta sea mínima) generalmente se aplican durante un determinado periodo de tiempo limitado, seguido de un periodo sin 25 administración del respectivo agente quimioterapéutico, permitiéndose durante este periodo que el organismo del paciente se recupere de la toxicidad de dicho agente quimioterapéutico. Generalmente, este régimen terapéutico que comprende la aplicación durante un periodo de tiempo del respectivo agente quimioterapéutico y del periodo de recuperación tras la aplicación del respectivo agente quimioterapéutico se repite una o más veces, preferiblemente varias veces. Los expertos denominan normalmente a tipo de régimen "ciclos", donde cada ciclo comprende el periodo de tiempo de aplicación del respectivo agente quimioterapéutico y el periodo de tiempo de recuperación tras la aplicación del respectivo agente quimioterapéutico. La duración del periodo de tiempo de aplicación y/o el periodo de tiempo de recuperación tras la aplicación del agente quimioterapéutico depende normalmente de las propiedades del respectivo agente quimioterapéutico. Por consiguiente, agentes quimioterapéuticos diferentes pueden tener duraciones diferentes del periodo de tiempo de aplicación y/o el periodo de tiempo de recuperación después del 35 agente quimioterapéutico. Por tanto, la longitud o duración de un ciclo puede ser diferente para los diferentes agentes quimioterapéuticos. Generalmente, la longitud de un ciclo está entre una semana y 12 semanas, más preferiblemente de una a seis semanas y, especialmente, de 2 a 4 semanas. Preferiblemente, la dosis del respectivo agente quimioterapéutico se administra en una cantidad por ciclo, permitiendo que el médico adapte la administración real al estado del paciente, es decir, si la cantidad por ciclo se administra en una única administración o se divide en dos o más porciones administradas a tiempos diferentes durante el ciclo. En el ámbito de una terapia de combinación que comprende dos o más agentes quimioterapéuticos, generalmente se desarrollan en paralelo dos o más ciclos (que tienen una longitud igual o diferente). Si el agente quimioterapéutico se administra al paciente en dos o más porciones dentro de un ciclo, cada porción se administra preferiblemente en un día diferente de dicho ciclo. Con respecto a cada uno de los agentes quimioterapéuticos administrados, generalmente se aplica al paciente 45 más de un ciclo, preferiblemente dos o más ciclos, incluso más preferiblemente tres o más ciclos, preferible y sustancialmente sin pausa. En general, no se aplican más de 24 ciclos al paciente sustancialmente sin pausa. La aplicación de aproximadamente seis ciclos al paciente sustancialmente sin pausa para cada uno de los agentes quimioterapéuticos administrados es, generalmente un patrón para muchos de los agentes quimioterapéuticos descritos en este documento.

50 Por consiguiente, el periodo de tiempo de 2 a 4 semanas referido en el párrafo numerado como [14], en el que se administran al paciente los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino en una cantidad de 100 a 1000 mg en una o más porciones (dentro de dicho periodo de tiempo de 2 a 4 semanas) se contempla, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, el periodo de tiempo o ciclo, en el que se administra el agente terapéutico que contiene platino es de aproximadamente tres semanas (aproximadamente 21 días). Con respecto a oxaliplatino, también se prefiere la siguiente administración: el oxaliplatino se administra 55 preferiblemente al paciente en una cantidad de 50 a 500 mg en una o más porciones, preferiblemente una porción,

en un periodo de tiempo de aproximadamente dos semanas. Por consiguiente, la duración de un ciclo con respecto a oxalplatino es, preferiblemente, de aproximadamente dos semanas.

Generalmente, el cisplatino puede administrarse al paciente tal como se conoce en el arte.

- 5 Preferiblemente, el cisplatino se administra al paciente en una cantidad de 50 mg a 500 mg en un ciclo, más preferiblemente de 80 mg a 300 mg dentro de un ciclo. Preferiblemente, la cantidad de cisplatino que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, el cisplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 50 a $150 \text{ mg}/\text{m}^2$, más preferiblemente de 80 a $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ y, especialmente, aproximadamente $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ en un ciclo.

- 10 La cantidad de cisplatino puede administrarse en una o más porciones, más preferiblemente de 1 a 5 porciones, incluso más preferido, de 1 a 3 porciones y de forma especialmente preferida en una porción al día. Generalmente, el cisplatino se administra como infusión i.v.

Generalmente, el carboplatino puede administrarse al paciente tal como se conoce en el arte.

- 15 Preferiblemente, el carboplatino se administra al paciente en una cantidad de 200 mg a 1000 mg en un ciclo, más preferiblemente de 300 mg a 800 mg en un ciclo y, especialmente, de 400 a 700 mg en un ciclo. Incluso más preferiblemente, el carboplatino se administra al paciente en un régimen de AUC (área bajo la curva, AUC por sus siglas en inglés), más preferiblemente un régimen de AUC 4-8 ($4\text{-}8 \text{ mg}/\text{ml}/\text{min}$), preferiblemente un régimen de AUC 5-7 ($5\text{-}7 \text{ mg}/\text{ml}/\text{min}$). Los principios del régimen o administración de AUC son conocidos en el arte. Preferiblemente, las cantidades que se administrarán al paciente en el régimen de AUC según la invención se calculan usando la fórmula de Calvert y/o la fórmula de Chatelut, preferiblemente la fórmula de Calvert.

- 20 Fórmula de Calvert:

$$\text{Dosis de carboplatino (mg)} = \text{AUC} \times (\text{CrCl (ml/min)} + 25);$$

En donde:

$$\text{AUC} = \text{área bajo la curva ((mg/ml} \times \text{min))}$$

x = multiplicado por

- 25 CrCl = aclaramiento de creatinina (del respectivo paciente)

Fórmula de Chatelut:

$$\text{Dosis de carboplatino (mg)} = \text{AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times \text{aclaramiento de carboplatino (ml/min)};$$

en donde:

AUC = área bajo la curva

- 30 Fórmula adecuada para la estimación del aclaramiento de carboplatino de un paciente para su uso en la fórmula de Chatelut:

$$\text{para varones} = (0,134 \times \text{peso}) + (218 \times \text{peso} \times (1 - 0,00457 \times \text{edad}) / \text{creat. sérica})$$

$$\text{para mujeres} = (0,134 \times \text{peso}) + 0,686 \times (218 \times \text{peso} \times (1 - 0,00457 \times \text{edad}) / \text{creat. sérica})$$

Edad = edad en años

- 35 x = multiplicado por

peso = peso en kg creat. sérica = concentración sérica de creatinina

La cantidad de carboplatino puede administrarse en una o más porciones, más preferiblemente en 1 a 5 porciones, incluso más preferido, en 1 a 3 porciones y, en especial, preferiblemente en una porción en un día. Generalmente, el carboplatino se administra como infusión i.v.

Generalmente, el oxaliplatino puede administrarse al paciente, tal como se conoce en el arte.

5 Preferiblemente, el oxaliplatino se administra al paciente en una cantidad de 50 mg a 500 mg en un ciclo, más preferiblemente de 80 mg a 300 mg en un ciclo. Si la duración de ciclo es de aproximadamente tres o aproximadamente cinco semanas, el oxaliplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 100 a 500 mg. Si la duración del ciclo es de aproximadamente dos semanas, el oxaliplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 50 a 250 mg. Preferiblemente, la cantidad de oxaliplatino que se administra al paciente se proporcióna en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, el oxaliplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 80 a 150 mg/m^2 en un ciclo, por ejemplo, aproximadamente 130 mg/m^2 en un ciclo, especialmente si la duración del ciclo es de aproximadamente tres o aproximadamente cuatro semanas. Alternativamente, el oxaliplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 50 a 100 mg/m^2 en un ciclo, por ejemplo aproximadamente 85 mg/m^2 en un ciclo, especialmente si la duración del ciclo es de aproximadamente dos semanas.

15 La cantidad de carboplatino puede administrarse en una o más porciones, más preferiblemente en 1 a 5 porciones, incluso más preferido, en 1 a 3 porciones y, en especial, preferiblemente en una porción en un día. Generalmente, el oxaliplatino se administra como infusión i.v.

[I] Generalmente, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los derivados, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), pueden administrarse al paciente tal como se conoce en el arte.

20 [II] Preferiblemente, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente, ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) , se administran al paciente en una cantidad de 250 mg a 12 500 mg, más preferiblemente de 450 a 10 500 mg, en un periodo de tiempo de una 25 semana. Esto también se denomina administración semanal con respecto al ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) . Preferiblemente, una administración semanal de las cantidades determinadas tiene lugar en dos o más veces, preferiblemente en dos o tres veces, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas. Preferiblemente, la administración semanal de las cantidades determinadas tiene lugar en dos o más veces, preferiblemente en dos, tres o cuatro veces, en un periodo de tiempo de aproximadamente cuatro semanas. Preferiblemente, la administración semanal con respecto al ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) tiene lugar durante dos o más semanas dentro del ciclo o de los ciclos con respecto a

a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o

30 b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes.

[III] Incluso más preferiblemente, la administración semanal con respecto al ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) tiene lugar cada semana dentro del ciclo o de los ciclos con respecto a

a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o

35 b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes.

40 [IV] La cantidad de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente, de ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) que se va a administrar en la administración semanal con respecto al ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) puede ser la misma semana o diferente cada semana.

[V] A este respecto se prefieren las siguientes dosis o regímenes:

45 (A) El ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) , los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) se administran al paciente en una cantidad de aproximadamente 500 mg o aproximadamente 2000 mg una vez a la semana durante el ciclo o los ciclos con respecto a

a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o

b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes.

(B) El ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) se administran al paciente en una cantidad de aproximadamente 500 mg o aproximadamente 2000 mg dos veces a la semana durante el ciclo o los ciclos con respecto a

- 5 a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o
- b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes.

10 (C) El ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) , los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) se administran al paciente en una cantidad de aproximadamente 500 mg cada día durante cinco días consecutivos dentro de una primera semana y en una cantidad de aproximadamente 500 mg una vez al día en cada semana adicional durante el ciclo o los ciclos con respecto a

- a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o
- 15 b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes.

20 (D) De forma alternativa, preferiblemente, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) se administran al paciente en una cantidad de aproximadamente 2000 mg cada día durante tres días consecutivos en una primera semana y en una cantidad de aproximadamente 2000 mg una vez al día en cada semana adicional durante el ciclo o los ciclos con respecto a

- a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o
- b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes.

25 (E) Preferiblemente, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) se administran al paciente en una cantidad de aproximadamente 2000 mg una vez a la semana durante el ciclo o los ciclos con respecto a

- a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o
- b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes.

30 [VI] Preferiblemente, se aplica al paciente más de un ciclo con respecto a

- a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o
- b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes.

35 Más preferiblemente, se aplican al paciente 2 a 12 ciclos y, especialmente, aproximadamente 6 ciclos, que comprenden preferiblemente uno o más de los regímenes (A) a (E).

[VII] Preferiblemente, el más de un ciclo comprende solo uno de los regímenes seleccionados de (A) a (E), es decir el mismo régimen seleccionado de (A) a (E) se aplica al paciente en cada uno de los ciclos. Más preferiblemente se aplica al paciente el mismo régimen seleccionado de (A) a (E) en cada uno de los aproximadamente 6 ciclos.

40 [VIII] De forma alternativa, preferiblemente, el más de un ciclo comprende dos o más de los regímenes seleccionados de (A) a (E), es decir, se aplican al paciente diferentes regímenes para diferentes ciclos seleccionados de (A) a (E).

[IX] Por tanto, en los casos en que se aplica al paciente más de un ciclo con respecto a

- a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o

b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, también se prefieren, a este respecto combinaciones de uno o más de las dosis o regímenes (A) a (E):

5 (F) El régimen (C) se aplica al paciente en el primer ciclo, seguido del régimen (A) para los ciclos 1 a 11 y, en especial, aproximadamente 5 ciclos. Preferiblemente, durante el régimen (A), la administración semanal consiste en aproximadamente 500 mg.

(G) El régimen (D) se aplica al paciente durante el primer ciclo, seguido del régimen (A) para los ciclos 1 a 11 y, en especial, aproximadamente 5 ciclos. Preferiblemente, durante el régimen (A), la administración semanal consiste en aproximadamente 2000 mg.

10 [X] Preferiblemente a este respecto y, especialmente, con respecto a uno o más de los regímenes (A) a (G) , la duración de un ciclo, preferiblemente cada ciclo, es de aproximadamente tres semanas (aproximadamente 21 días) o aproximadamente cuatro semanas (aproximadamente 28 días) , más preferiblemente, aproximadamente tres semanas (aproximadamente 21 días) .

15 [XI Sin embargo, debido a la extremadamente baja toxicidad del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente, del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) pueden también aplicarse al paciente fuera de los ciclos con respecto a

a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o

20 b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, preferiblemente en una dosis o régimen como se describe anteriormente y/o a continuación. Esto es especialmente ventajoso como tratamiento de mantenimiento que consta o comprende, preferiblemente, de la administración del ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) , los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente, el ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) durante uno o más meses, por ejemplo, hasta 24 meses, incluso sustancialmente sin pausa. Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) , cetuximab, matuzumab, doxorubicina, irinotecán, vincristina, ciclopamida, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel, pemetrexed y/o 5-fluorouracilo se administran típicamente como una infusión i.v.

25

Etopósido, ciclofosfamida y vinorelbina se administran típicamente por vía oral o como infusión i.v.

Sin embargo, generalmente pueden aplicarse otras formas de administración según la invención, si están disponibles.

30 [17] El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación,

en donde el alcaloide citostático se selecciona del grupo que consiste en etopósido, irinotecán y vincristina, preferiblemente etopósido, y en el que los antibióticos citostáticos se seleccionan a partir del grupos compuesto por doxorubicina e idarrubicina, preferiblemente, doxorubicina;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Generalmente, el etopósido, irinotecán, vincristina, doxorubicina e idarrubicina pueden administrarse al paciente como se conoce en el arte.

Preferiblemente, el etopósido se administra al paciente en una cantidad de 300 mg a 1000 mg, más preferiblemente de 500 a 900 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo preferiblemente como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de etopósido que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, más preferiblemente, el etopósido se administra al paciente en una cantidad de 200 mg/m^2 a 600 mg/m^2 , más preferiblemente de 250 mg/m^2 a 450 mg/m^2 , por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 300 mg/m^2 , en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo con un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de etopósido que se va a administrar al paciente se divide en tres porciones aproximadamente iguales que se administran al paciente en tres días diferentes, preferiblemente, tres días consecutivos y, más preferiblemente, tres días consecutivos al inicio de un ciclo con respecto al etopósido. En especial, preferiblemente el etopósido se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg/m^2 al día los días 1, 2 y 3 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días.

40

45

50 Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, en especial,

aproximadamente 6 ciclos con respecto al etopósido, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto al etopósido puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

- 5 Preferiblemente, la vincristina se administra al paciente en una cantidad de 1 mg a 50 mg, más preferiblemente de 2 a 10 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo preferiblemente como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de vincristina que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, más preferiblemente, la vincristina se
- 10 administra al paciente en una cantidad de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $10 \text{ mg}/\text{m}^2$, más preferiblemente de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $2 \text{ mg}/\text{m}^2$, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente $1,4 \text{ mg}/\text{m}^2$, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo como un ciclo. En especial, preferiblemente la vincristina se administra al paciente en una cantidad de
- 15 aproximadamente $1,4 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día, preferiblemente el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días. Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, en especial, aproximadamente 6 ciclos con respecto a la vincristina, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto a la vincristina puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.
- 20 Preferiblemente, la doxorubicina se administra al paciente en una cantidad de 20 mg a 300 mg, más preferiblemente de 40 a 200 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo preferiblemente como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de doxorubicina que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, más preferiblemente, la
- 25 doxorubicina se administra al paciente en una cantidad de $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, más preferiblemente de $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo preferiblemente como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de doxorubicina que se va a administrar al paciente se le administra en un día, preferiblemente al inicio del ciclo con respecto a
- 30 doxorubicina. En especial, preferiblemente la doxorubicina se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día, preferiblemente el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días. Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, en especial aproximadamente 6 ciclos con respecto a la doxorubicina, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto a la doxorubicina puede repetirse una o más
- 35 veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

- Preferiblemente, el irinotecán se administra al paciente en una cantidad de 20 mg a 300 mg, más preferiblemente de 40 a 200 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente como un ciclo. Más
- 40 preferiblemente, la cantidad de irinotecán que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, más preferiblemente, el irinotecán se administra al paciente en una cantidad de $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, más preferiblemente de $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $70 \text{ mg}/\text{m}^2$, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de
- 45 tiempo como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de irinotecán que se va a administrar al paciente se le administra en un día, preferiblemente al inicio del ciclo con respecto a irinotecán. En especial, preferiblemente el irinotecán se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día, preferiblemente el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días. Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, especialmente, aproximadamente 6 ciclos con respecto al
- 50 irinotecán, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto al irinotecán puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

En este aspecto, se prefiere especialmente el etopósido.

- 55 El uso según se describe anteriormente y/o a continuación,

en donde

i) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) se seleccionan del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, más preferiblemente compuesto por cisplatino y carboplatino,

5 ii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se seleccionan del grupo que consiste en las podofilotoxinas etopósido, vinblastina y tenipósido, preferiblemente etopósido;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Preferiblemente, el cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, etopósido, vinblastina y tenipósido se administran al paciente como se conoce en el arte e incluso más preferiblemente como se describe anteriormente y/o posteriormente y, especialmente, como se describe en uno o más de los párrafos relacionados con el párrafo anterior numerado como [17]. Más preferiblemente, el cisplatino, carboplatino y/u oxaliplatino se administran al paciente como se describe en los párrafos que siguen al párrafo numerado como [14] y, preferiblemente, antes del párrafo numerado como [16].

El uso como se describe anteriormente y/o a continuación,

15 en donde

i) al menos un ligando específico de integrinas se selecciona del grupo que consiste en ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los derivados, solvatos y/o sales terapéuticamente aceptables del mismo,

20 ii) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) se seleccionan del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, preferiblemente, cisplatino y carboplatino, y

iii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) seleccionados del grupo que consiste en etopósido, vinblastina y vincristina, preferiblemente etopósido;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 El uso según se describe anteriormente y/o a continuación,

en donde al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra a un paciente en una cantidad de 800 mg a 8000 mg por semana.

30 El uso como se describe anteriormente y/o a continuación, en donde al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra a un paciente en una cantidad de 1500 mg a 7000 mg por semana.

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación,

35 en donde al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra a un paciente en un esquema de administración de dos a cuatro veces por semana que consta de aproximadamente 500 mg a 2000 mg por administración.

40 Más preferiblemente, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran al paciente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [I] al [XI].

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación,

en donde

45 ii) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) seleccionados del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino se administran al paciente en una cantidad de 100 a 1000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas, y

iii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) seleccionados del grupo que consiste en etopósido, vinblastina y vincristina se administran al paciente en una cantidad de 50 a 1000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas.

5 El periodo de tiempo de 2 a 4 semanas referido en el párrafo numerado como [23], en el que se administran al paciente los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino en una cantidad de 100 a 1000 mg en una o más porciones (dentro de dicho periodo de tiempo de 2 a 4 semanas) se contempla, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, el periodo de tiempo o ciclo, en el que se administra el agente terapéutico que contiene platino es de aproximadamente tres semanas (aproximadamente 21 días). Con respecto a
10 oxaliplatino, también se prefiere la siguiente administración: el oxaliplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 50 a 500 mg en una o más porciones, preferiblemente una porción, en un periodo de tiempo de aproximadamente dos semanas. Por consiguiente, la duración de un ciclo con respecto a este régimen de oxaliplatino es, preferiblemente, de aproximadamente dos semanas.

Generalmente, el cisplatino puede administrarse al paciente tal como se conoce en el arte.

15 Generalmente, el carboplatino puede administrarse al paciente tal como se conoce en el arte.

Generalmente, el etopósido puede administrarse al paciente tal como se conoce en el arte.

Preferiblemente, vinblastina y vincristina se administran al paciente como se conoce en el arte e incluso más preferiblemente como se describe anteriormente y/o a continuación y, especialmente, como se describe en uno o más de los párrafos relacionados con, y proporcionados a continuación de, el párrafo numerado como [17].

20 Generalmente, al menos un ligando específico de integrinas como se describe en este documento, uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) como se describe en este documento, y/o uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) como se describe en este documento, puede administrarse en una cantidad y/o régimen conocido en el arte para el respectivo compuesto.

25 Preferiblemente, al menos un ligando específico de integrinas como se describe en este documento, uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) como se describe en este documento y/o uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) como se describe en este documento se administran en una cantidad y/o un régimen como se describe anteriormente y/o a continuación para el compuesto respectivo.

30 A este respecto, los agentes quimioterapéuticos alquilantes se seleccionan preferiblemente entre los derivados del platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino;

y derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A este respecto, los antimetabolitos se seleccionan preferiblemente entre:

los antifolatos metotrexato, raltitrexed y pemetrexed;

35 y los antagonistas de pirimidina 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina;

y derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A este respecto, los alcaloides citostáticos se seleccionan preferiblemente entre:

los derivados de podofilotoxina etopósido y tenipósido;

los alcaloides de la vinca vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina;

40 los taxanos docetaxel y paclitaxel, y

los derivados de camptotecina irinotecán y topotecán;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A este respecto, los inhibidores de EGFR se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en:

productos biológicos anti-EGFR, más preferiblemente entre los productos biológicos anti-EGFR cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab;

5 y compuestos químicamente derivados anti-EGFR, más preferiblemente entre los compuestos químicamente derivados anti-EGFR gefitinib, erlotinib y lapatinib;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A este respecto, los inhibidores de EGFR se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 A este respecto, los inhibidores de EGFR se seleccionan, en especial, preferiblemente del grupo que consiste en cetuximab y matuzumab;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Preferiblemente, el cisplatino, carboplatino y/u oxaliplatino se administran al paciente como se conoce en el arte e, incluso más preferiblemente, tal como se describe anteriormente y/o a continuación. Más preferiblemente, el cisplatino, carboplatino y/u oxaliplatino se administran al paciente tal como se describe en los párrafos siguientes al párrafo numerado como [14] y, preferiblemente, antes del párrafo numerado como [15] y/o tal como se describe en los párrafos que siguen al párrafo numerado como [23] y, preferiblemente, antes del párrafo numerado como [24].

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación;

y los párrafos directamente relacionados con el mismo,

20 en donde

i) el agente quimioterapéutico que contiene platino se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino,

ii) el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en antifolatos y antagonistas de pirimidina, y

25 iii) el alcaloide citostático se selecciona del grupo que consiste en alcaloides de la vinca, podofilotoxinas y taxanos,

iv) el inhibidor de EGFR se selecciona del grupo que consiste en productos biológicos anti-EGFR y compuestos químicamente derivados;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación,

30 en donde el inhibidor de EGFR se selecciona del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo compuesto por gefitinib, erlotinib y lapatinib, el alcaloide citostático se selecciona del grupo que consiste en vinorelbina y vincristina y/o el grupo compuesto por paclitaxel y docetaxel, y el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina y pemetrexed.

A este respecto,

35 i) el agente quimioterapéutico que contiene platino se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino,

40 ii) el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en los antifolatos metotrexato, raltitrexed y pemetrexed y sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los antagonistas de pirimidina 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y

iii) el alcaloide citostático se selecciona del grupo que consiste en los alcaloides de la vinca vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, las podofilotoxinas etopósido y tenopósido y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y los taxanos docetaxel y paclitaxel y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptable de los mismos,

iv) el inhibidor de EGFR se selecciona del grupo que consiste en los productos biológicos anti-EGFR cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y los compuestos derivados químicamente gefitinib, erlotinib y lapatinib y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Generalmente, los inhibidores de EGFR seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo compuesto por gefitinib, erlotinib y lapatinib, pueden administrarse al paciente tal como se conoce en el arte.

Preferiblemente, cetuximab se administra al paciente en una cantidad de 500 mg a 3000 mg, más preferiblemente de 800 a 2500 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de cetuximab que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, más preferiblemente, el cetuximab se administra al paciente en una cantidad de 500 mg/m^2 a 2000 mg/m^2 , más preferiblemente de 750 mg/m^2 a 1500 mg/m^2 y, especialmente, de 750 mg/m^2 a 1000 mg/m^2 , por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 750 mg/m^2 , aproximadamente 1000 mg/m^2 , aproximadamente 900 mg/m^2 , aproximadamente 1000 mg/m^2 , aproximadamente 1150 mg/m^2 o aproximadamente 1600 mg/m^2 , en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas, más preferiblemente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Aún más preferiblemente, la cantidad de cetuximab que se administra a un paciente se divide en tres o cuatro porciones que se administran al paciente en tres o cuatro días diferentes, preferiblemente seleccionados entre un día de una semana durante tres o cuatro semanas consecutivas y, más preferiblemente, cada día 1 de tres o cuatro semanas consecutivas, empezando, preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto al cetuximab. En especial, preferiblemente la cantidad de cetuximab que se administra a un paciente se divide en tres o cuatro porciones que comprenden o contiene de 200 a 500 mg/m^2 que se administran al paciente en tres o cuatro días diferentes, preferiblemente seleccionados entre un día de una semana durante tres o cuatro semanas consecutivas y, más preferiblemente, cada día 1 de tres o cuatro semanas consecutivas empezando, preferiblemente, el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto al cetuximab. En especial, preferiblemente en este régimen, el cetuximab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 250 mg/m^2 o aproximadamente 400 mg/m^2 al día el día 1 de la primera semana de las tres o cuatro semanas consecutivas, seguido de una administración de aproximadamente 250 mg/m^2 al día un día de cada una de las dos o tres semanas adicionales consecutivas siguientes de un ciclo que consiste en aproximadamente tres semanas (aproximadamente 21 días) o que consiste en aproximadamente cuatro semanas (aproximadamente 28 días). Preferiblemente, el ciclo se inicia con la primera administración el día 1 de la primera semana.

Incluso más preferiblemente, el cetuximab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 400 mg/m^2 al día el día 1 y en una cantidad de aproximadamente 250 mg/m^2 los días 8 y 15 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días.

Alternativamente, el cetuximab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 250 mg/m^2 al día, en los días 1, 8 y 15.

Preferiblemente, el matuzumab se administra al paciente en una cantidad de 500 a 3000 mg, más preferiblemente de 800 a 2500 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de matuzumab que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, más preferiblemente, el matuzumab se administra al paciente en una cantidad de 500 mg/m^2 a 2000 mg/m^2 , más preferiblemente de 750 mg/m^2 a 1750 mg/m^2 y, especialmente, de 800 mg/m^2 a 1600 mg/m^2 , por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 600 mg/m^2 , aproximadamente 800 mg/m^2 , aproximadamente 1000 mg/m^2 , aproximadamente 1200 mg/m^2 o aproximadamente 1600 mg/m^2 , en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas, más preferiblemente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de matuzumab que se administra al paciente se divide en dos o tres porciones que se administran al paciente en dos o tres días diferentes, seleccionados preferiblemente entre un día dentro de una semana durante dos o tres semanas consecutivas y, más preferiblemente, cada día 1 de dos o tres semanas consecutivas, iniciándose preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto al matuzumab, o la cantidad completa que se administra en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o

aproximadamente cuatro semanas se administra un día de la primera semana de dicho periodo de tiempo, preferiblemente el día 1 de dicha primera semana. En especial, preferiblemente, la cantidad de matuzumab que se administra al paciente se divide en dos porciones que comprenden o constan de 600 a 1000 mg/m², por ejemplo, aproximadamente 800 mg/m², que se administran al paciente en dos días diferentes, preferiblemente seleccionado entre un día de una semana durante dos días consecutivos (es decir, un día de la primera semana y un día de la segunda semana) y, más preferiblemente, cada día 1 de dos semanas consecutivas, empezando preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto al matuzumab. De forma alternativa, preferiblemente, el matuzumab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 1600 mg/m² al día el día uno durante la primera semana de tres o cuatro semanas consecutivas. Por tanto, un ciclo con respecto a matuzumab consiste, preferiblemente, en aproximadamente tres semanas (aproximadamente 21 días) o aproximadamente cuatro semanas (aproximadamente 28 días), más preferiblemente, aproximadamente tres semanas (aproximadamente 21 días). Preferiblemente, el ciclo se inicia con la primera administración el día 1 de la primera semana.

Incluso más preferiblemente, el matuzumab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 800 mg/m² al día los días 1 y 8 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días.

De forma alternativa, más preferiblemente, el matuzumab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 1600 mg/m² al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días.

Generalmente, los alcaloides citostáticos, especialmente alcaloides citostáticos seleccionados del grupo que consiste en vinorelbina, vincristina, paclitaxel y docetaxel, pueden administrarse al paciente tal como se conoce en el arte.

Preferiblemente, la vinorelbina se administra al paciente en una cantidad de 25 a 250 mg, más preferiblemente de 50 a 150 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de vinorelbina que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m². Por consiguiente, más preferiblemente, la vinorelbina se administra al paciente en una cantidad de 20 mg/m² a 100 mg/m², más preferiblemente de 40 mg/m² a 60 mg/m², por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 25 mg/m², en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose, preferiblemente, estos periodos de tiempo como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de vinorelbina que se va a administrar al paciente se divide en dos porciones aproximadamente iguales que se administran al paciente en dos días diferentes, preferiblemente un día de la primera semana y un día de la segunda semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana y el día 1 de la segunda semana, por ejemplo, el día 1 y el día 8 de un ciclo con respecto a la vinorelbina. En especial, preferiblemente, la vinorelbina se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 25 mg/m² al día los días 1 y 8 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días. Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, en especial, aproximadamente 6 ciclos con respecto a la vinorelbina, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto a la vinorelbina puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

Preferiblemente, el docetaxel se administra al paciente en una cantidad de 50 a 500 mg, más preferiblemente de 100 a 250 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de docetaxel que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m². Por consiguiente, más preferiblemente, el docetaxel se administra al paciente en una cantidad de 25 mg/m² a 150 mg/m², más preferiblemente de 50 mg/m² a 100 mg/m², por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 75 mg/m², en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de docetaxel que se va a administrar al paciente se administra un día, preferiblemente el día 1 de la primera semana, más preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto a docetaxel. En especial, preferiblemente, el docetaxel se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 75 mg/m² al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días. Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, en especial, aproximadamente 6 ciclos con respecto al docetaxel, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto al docetaxel puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

Preferiblemente, el paclitaxel se administra al paciente en una cantidad de 100 a 1000 mg, más preferiblemente de 200 a 800 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de paclitaxel administrada al paciente se

proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, más preferiblemente el paclitaxel se administra al paciente en una cantidad de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $500 \text{ mg}/\text{m}^2$, más preferiblemente de $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $350 \text{ mg}/\text{m}^2$, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente $135 \text{ mg}/\text{m}^2$, aproximadamente $150 \text{ mg}/\text{m}^2$, aproximadamente $175 \text{ mg}/\text{m}^2$, aproximadamente $250 \text{ mg}/\text{m}^2$, aproximadamente $270 \text{ mg}/\text{m}^2$ o aproximadamente $300 \text{ mg}/\text{m}^2$, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de paclitaxel que se va a administrar al paciente se administra en un día, preferiblemente el día 1 de la primera semana, más preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto a paclitaxel.

Alternativa y también preferiblemente, la cantidad de paclitaxel que se va a administrar al paciente se divide en tres porciones aproximadamente iguales que se administran al paciente en tres días diferentes, preferiblemente seleccionados entre un día de una semana durante tres semanas consecutivas y, más preferiblemente, cada día 1 de tres semanas consecutivas, empezando preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto al paclitaxel. En especial, preferiblemente en este régimen, el paclitaxel se administra al paciente en una cantidad de $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día los días 1 de tres semanas consecutivas de un ciclo que consta de aproximadamente tres semanas (aproximadamente 28 días), empezando preferiblemente la administración el día 1 de la primera semana del ciclo de aproximadamente cuatro semanas y terminando el ciclo la cuarta semana sin administración.

En especial, preferiblemente, el paclitaxel se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días, en una cantidad de $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días, en una cantidad de $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día los días 1, 8 y 15 de un ciclo que consta de aproximadamente 28 días.

Por ejemplo, el paclitaxel se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días como infusión i.v. durante 16 a 26 h (horas) el día correspondiente, preferiblemente durante aproximadamente 24 h, en una cantidad de $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días como infusión i.v. durante 1 a 6 horas, preferiblemente durante aproximadamente 3 h el día correspondiente, o en una cantidad de $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día los días 1, 8 y 15 de un ciclo que consta de 28 días como infusión i.v. durante 1 a 6 horas, preferiblemente durante aproximadamente 3 h los días correspondientes.

Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, en especial, aproximadamente 6 ciclos con respecto al paclitaxel, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto al paclitaxel puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

Generalmente, los alcaloides citostáticos, especialmente alcaloides citostáticos seleccionados del grupo que consiste en derivados de la podofilotoxina y, especialmente, el derivado de podofilotoxina etopósido, pueden administrarse al paciente como se conoce en el arte.

Preferiblemente, el etopósido se administra al paciente en una cantidad de 300 a 1000 mg, más preferiblemente, de 500 a 900 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de etopósido que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, más preferiblemente, el etopósido se administra al paciente en una cantidad de $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $600 \text{ mg}/\text{m}^2$, más preferiblemente de $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $450 \text{ mg}/\text{m}^2$, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente $300 \text{ mg}/\text{m}^2$, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de etopósido que se va a administrar al paciente se divide en tres porciones aproximadamente iguales que se administran al paciente en tres días diferentes, preferiblemente, tres días consecutivos y, más preferiblemente, tres días consecutivos al inicio de un ciclo con respecto al etopósido. En especial, preferiblemente, el etopósido se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día los días 1, 2 y 3 o los días 3, 4 o 5 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días. Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, en especial, aproximadamente 6 ciclos con respecto al etopósido, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto al etopósido puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen. Si el etopósido se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día los días 3, 4 o 5 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días, el inicio del ciclo con respecto al etopósido viene determinado por la administración, preferiblemente la primera administración, de otro agente quimioterapéutico según la invención, siendo en especial preferiblemente determinado por la administración de un agente quimioterapéutico alquilante y/o la administración del ligando específico de integrinas según se describe en el presente documento.

Generalmente, los antimetabolitos, especialmente antimetabolitos seleccionados del grupo que consiste en gemcitabina y pemetrexed, pueden administrarse al paciente como se conoce en el arte.

5 Preferiblemente, la gemcitabina se administra al paciente en una cantidad de 800 a 8000 mg, más preferiblemente de 1200 a 6000 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más
 10 preferiblemente, la cantidad de gemcitabina que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, más preferiblemente, la gemcitabina se administra al paciente en una cantidad de $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $5000 \text{ mg}/\text{m}^2$, más preferiblemente de $2000 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $3000 \text{ mg}/\text{m}^2$, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente $2000 \text{ mg}/\text{m}^2$, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas
 15 y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de gemcitabina que se va a administrar al paciente se divide en dos porciones aproximadamente iguales que se administran al paciente en dos días diferentes, preferiblemente un día de la primera semana y un día de la segunda semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana y el día 1 de la segunda semana, por ejemplo, el día 1 y el día 8 de un ciclo con respecto a la gemcitabina. En especial, preferiblemente, la gemcitabina se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día los días 1 y 8 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días. Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, en especial, aproximadamente 6 ciclos con respecto a la gemcitabina, preferible y sustancialmente sin pausa. El
 20 procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto a la gemcitabina puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

Preferiblemente, el pemetrexed se administra al paciente en una cantidad de 500 a 2000 mg, más preferiblemente de 800 a 1500 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de
 25 aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de pemetrexed que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, más preferiblemente, el pemetrexed se administra al paciente en una cantidad de $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $700 \text{ mg}/\text{m}^2$, más preferiblemente de $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $600 \text{ mg}/\text{m}^2$, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente $500 \text{ mg}/\text{m}^2$, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de
 30 tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de pemetrexed que se va a administrar al paciente se administra en un día, preferiblemente el día 1 de la primera semana, más preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto a pemetrexed. En especial, preferiblemente, el pemetrexed se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ al día, preferiblemente el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días. Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más
 35 preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, en especial aproximadamente 6 ciclos con respecto a pemetrexed, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto al pemetrexed puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación,

40 en donde

i) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) se seleccionan del grupo que consiste en los
 35 agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino,

ii) uno o más quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno
 45 o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se seleccionan del grupo que consiste en los productos biológicos anti-EGFR cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y los alcaloides de la vinca vinorelbina y vincristina.

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación, en donde

i) al menos un ligando específico de integrinas se selecciona del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-
 DPhe-NMe-Val) y los solvatos y/o sales terapéuticamente aceptables del mismo,

50 ii) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) se seleccionan del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, y

iii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de
 integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) comprende:

α) uno o más productos biológicos anti-EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, y opcionalmente

β) uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en los alcaloides citostáticos vinorelbina y vincristina.

5 El ligando específico de integrinas, que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como se describe en este documento, en el que al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo- (Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a un paciente en una cantidad de 1500 a 5000 mg por semana.

10 El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación en donde al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra a un paciente en una cantidad de 400 a 6000 mg por semana.

15 El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación en donde al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra a un paciente en una cantidad de 1500 a 5000 mg por semana.

20 El uso como se describe anteriormente y/o a continuación en el que al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra a un paciente según un esquema de administración de una a tres veces por semana consistente en aproximadamente 500 a 2000 mg por administración.

Más preferiblemente, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran al paciente tal como se describe en uno o más de los párrafos numerados [I] a [XI].

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación, en donde

25 ii) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) seleccionados del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino se administran al paciente en una cantidad de 100 a 1000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas, y

iii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) comprenden:

30 α) uno o más productos biológicos anti-EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, administrado al paciente en una cantidad de 200 a 2000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas, y opcionalmente

35 β) uno o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en los alcaloides citostáticos vinorelbina y vincristina, el grupo compuesto por paclitaxel y docetaxel y/o el grupo compuesto por los antimetabolitos gemcitabina y pemetrexed, administrados al paciente en una cantidad de 25 a 6000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas.

Por tanto, un objeto preferido de la presente invención es un tratamiento, que comprende uno o más ciclos, preferiblemente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente aproximadamente 6 ciclos, donde cada ciclo consta de aproximadamente 21 días o aproximadamente 28 días, preferiblemente aproximadamente 21 días,

40 en donde en cada ciclo:

a) se administra al paciente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),

45 a1) en una cantidad de aproximadamente 2000 mg al día un día de cada semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana del ciclo, o a2) en una cantidad de aproximadamente 2000 mg al día en dos días diferentes de cada semana del ciclo, preferiblemente los días 1 y 4 o 1 y 5 de cada semana,

b) se administra al paciente cisplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente, cisplatino,

- b1) en una cantidad de 60 a 120 mg/m², más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 80 mg/m² o aproximadamente 100 mg/m², al día un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,
- b2) preferiblemente, no se administra más cisplatino al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo;
- 5 c) se administra al paciente cetuximab, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y preferiblemente cetuximab,
- c1) en una cantidad de aproximadamente 200 a 600 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m² o aproximadamente 400 mg/m², más preferiblemente, aproximadamente 400 mg/m² al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana,
- 10 a2) en una cantidad de 200 a 400 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m², al día un día de cada semana de las semanas posteriores de dicho ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana y, más preferiblemente, los días 8 y 15 de dicho ciclo;
- y opcionalmente
- 15 e) se administra al paciente vinorelbina, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente la vinorelbina,
- e1) en una cantidad de 10 a 50 mg/m², preferiblemente aproximadamente 25 mg/m², al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana y un día de la segunda semana, preferiblemente el día 1 de la segunda semana,
- e2) preferiblemente, no se administra más vinorelbina al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo.
- 20 Por tanto, otro objeto preferido de la presente invención es un tratamiento, que comprende uno o más ciclos, preferiblemente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente aproximadamente 6 ciclos, donde cada ciclo consta de aproximadamente 21 días o aproximadamente 28 días, preferiblemente aproximadamente 21 días,
- en donde en cada ciclo:
- 25 a) se administra al paciente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),
- a1) en una cantidad de aproximadamente 2000 mg al día un día de cada semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana del ciclo, o a2) en una cantidad de aproximadamente 2000 mg al día en dos días diferentes de cada semana del ciclo, preferiblemente los días 1 y 4 o 1 y 5 de cada semana,
- 30 b) se administra al paciente carboplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente carboplatino,
- b1) en una cantidad tal como se describe en este documento, preferiblemente tal como se describe en este documento como AUC 5-7 y más preferiblemente como se describe en este documento como AUC 6, al día un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,
- b2) preferiblemente, no se administra más carboplatino al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo;
- 35 c) se administra al paciente cetuximab, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cetuximab,
- c1) en una cantidad de aproximadamente 200 a 600 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m² o aproximadamente 400 mg/m², más preferiblemente aproximadamente 400 mg/m² al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana,
- 40 a2) en una cantidad de 200 a 400 mg/m², preferiblemente, aproximadamente 250 mg/m², al día un día de cada semana de las semanas posteriores de dicho ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana y, más preferiblemente, los días 8 y 15 de dicho ciclo;
- y opcionalmente

e) se administran al paciente vinorelbina, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente vinorelbina,

5 e1) en una cantidad de 10 a 50 mg/m², preferiblemente aproximadamente 25 mg/m², al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana y un día de la segunda semana, preferiblemente el día 1 de la segunda semana,

e2) preferiblemente, no se administra más vinorelbina al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo.

Por tanto, un objeto especialmente preferido de la presente invención es un tratamiento que comprende uno o más ciclos, preferiblemente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente aproximadamente 6 ciclos, donde cada ciclo consta de aproximadamente 21 días,

10 en el que en cada ciclo:

a) se administra al paciente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),

a1) en una cantidad de aproximadamente 2000 mg al día un día de cada semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana del ciclo, o

15 a2) en una cantidad de aproximadamente 2000 mg al día en dos días diferentes de cada semana del ciclo, preferiblemente los días 1 y 4 o 1 y 5 de cada semana,

b) se administra al paciente cisplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cisplatino,

20 b1) en una cantidad de 60 a 120 mg/m², más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 80 mg/m², al día un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,

b2) preferiblemente, no se administra más cisplatino al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo;

c) se administra al paciente cetuximab, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cetuximab,

25 c1) en una cantidad de aproximadamente 200 a 600 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m² o aproximadamente 400 mg/m², más preferiblemente aproximadamente 400 mg/m² al día un día de la primera semana, preferiblemente el día a de la primera semana,

a2) en una cantidad de 200 a 400 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m², al día un día de cada semana de las semanas posteriores de dicho ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana y, más preferiblemente, los días 8 y 15 de dicho ciclo;

30 y opcionalmente

e) se administra al paciente vinorelbina, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente la vinorelbina,

35 e1) en una cantidad de 10 a 50 mg/m², preferiblemente aproximadamente 25 mg/m² al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana y un día de la segunda semana, preferiblemente el día 1 de la segunda semana,

e2) preferiblemente, no se administra más vinorelbina al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo.

Por tanto, otro objeto especialmente preferido de la presente invención es un tratamiento que comprende uno o más ciclos, preferiblemente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente aproximadamente 6 ciclos, donde cada ciclo consta de aproximadamente 21 días, en donde en cada ciclo:

40 a) se administra al paciente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),

- a1) en una cantidad de aproximadamente 2000 mg al día un día de cada semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana del ciclo, o
- a2) en una cantidad de aproximadamente 2000 mg al día en dos días diferentes de cada semana del ciclo, preferiblemente los días 1 y 4 o 1 y 5 de cada semana,
- 5 b) se administra al paciente carboplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente carboplatino,
- b1) en una cantidad como se describe en el presente documento, preferiblemente tal como se describe en el presente documento como AUC 5-7 y, más preferiblemente, como se describe en este documento como AUC 6, al día un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,
- 10 b2) preferiblemente, no se administra más carboplatino al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo;
- c) se administra al paciente cetuximab, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente cetuximab,
- c1) en una cantidad de aproximadamente 200 a 600 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m² o aproximadamente 400 mg/m², más preferiblemente aproximadamente 400 mg/m² al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana,
- 15 a2) en una cantidad de 200 a 400 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m², al día un día de cada semana de las semanas posteriores de dicho ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana y, más preferiblemente, los días 8 y 15 de dicho ciclo;
- y opcionalmente
- 20 e) se administra al paciente vinorelbina, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente vinorelbina,
- e1) en una cantidad de 10 a 50 mg/m², preferiblemente aproximadamente 25 mg/m², al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana y un día de la segunda semana, preferiblemente el día 1 de la segunda semana,
- 25 e2) preferiblemente, no se administra más vinorelbina al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo.
- Por tanto, un objeto incluso más preferido de la presente invención es un tratamiento que comprende uno o más ciclos, preferiblemente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente aproximadamente 6 ciclos, donde cada ciclo consta de aproximadamente 21 días,
- en donde en cada ciclo:
- 30 a) se administra al paciente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),
- a1) en una cantidad de aproximadamente 2000 mg al día un día de cada semana del ciclo, preferiblemente los días 1, 8 y 15 del ciclo,
- b) un agente quimioterapéutico que contiene platino,
- 35 o bien
- b') se administra al paciente cisplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cisplatino, b1) en una cantidad de 60 a 120 mg/m², más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 100 mg/m², al día un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,
- 40 b'2) preferiblemente, no se administra más cisplatino al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo;
- o

5 b") se administra al paciente carboplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente carboplatino, b"1) en una cantidad tal como se describe en el presente documento, preferiblemente como se describe en el presente documento como AUC 5-7 y, más preferiblemente, como se describe en este documento como AUC 6, al día un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,

b"2) preferiblemente, no se administra más carboplatino al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo;

c) se administra al paciente cetuximab, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cetuximab,

10 c1) en una cantidad de aproximadamente 200 a 600 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m² o aproximadamente 400 mg/m², más preferiblemente aproximadamente 400 mg/m² al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana,

a2) en una cantidad de 200 a 400 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m², al día un día de cada semana de las semanas posteriores de dicho ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana y, más preferiblemente, los días 8 y 15 de dicho ciclo;

15 y opcionalmente

e) se administra al paciente vinorelbina, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente vinorelbina,

20 e1) en una cantidad de 10 a 50 mg/m², preferiblemente aproximadamente 25 mg/m², al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana y un día de la segunda semana, preferiblemente el día 1 de la segunda semana,

e2) preferiblemente, no se administra más vinorelbina al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo.

En los tratamientos descritos anteriormente, uno o más ciclos preferiblemente significan uno o más ciclos sustancialmente sin pausa.

25 En los tratamientos descritos anteriormente, la administración del cisplatino y/o el carboplatino puede sustituirse por la administración de oxaliplatino, preferiblemente la administración de oxaliplatino tal como se describe en el presente documento.

30 Otro objeto especialmente preferido de la presente invención hace referencia al uso de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), para la fabricación de un medicamento para su uso en los métodos de tratamiento descritos anteriormente.

Un objeto adicional de la presente invención es:

35 Generalmente, al menos un ligando específico de integrinas tal como se describe en el presente documento, uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) tal como se describe en el presente documento, y/o uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) tal como se describe en el presente documento, pueden ser administrados en una cantidad y/o un régimen según se conoce en el arte para el compuesto respectivo.

40 Preferiblemente, al menos un ligando específico de integrinas, uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) y/o uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se administran en una cantidad y/o un régimen como se describe anteriormente y/o a continuación para el compuesto respectivo.

A este respecto, los agentes quimioterapéuticos alquilantes se seleccionan de:

los derivados con platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A este respecto, los inhibidores de EGFR se seleccionan del grupo que consiste en:

los productos biológicos anti-EGFR cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab; y

los compuestos anti-EGFR químicamente derivados gefitinib, erlotinib y lapatinib

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A este respecto, los alcaloides citostáticos se seleccionan preferiblemente de:

5 los derivados de podofilotoxina etopósido y tenipósido;

los alcaloides de la vinca vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina;

los taxanos docetaxel y paclitaxel; y

los derivados de camptotecina, más preferiblemente de los derivados de camptotecina irinotecán y topotecán;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 A este respecto, los antimetabolitos se seleccionan de:

los antifolatos metotrexato, raltitrexed y pemetrexed; y

los antagonistas de pirimidina 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina; y derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación,

15 en donde

i) el agente quimioterapéutico que contiene platino se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino,

ii) el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en antifolatos y antagonistas de pirimidina, y

iii) el alcaloide citostático se selecciona del grupo que consiste en alcaloides de la vinca y taxanos, y

20 iv) el inhibidor de EGFR se selecciona del grupo que consiste en productos biológicos anti-EGFR y compuestos químicamente derivados.

A este respecto, los antifolatos se seleccionan de metotrexato, raltitrexed y pemetrexed;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 A este respecto, los antagonistas de pirimidina se seleccionan entre 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina, más preferiblemente 5-fluorouracilo;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A este respecto, los alcaloides de la vinca se seleccionan de vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina, más preferiblemente, vinorelbina;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 A este respecto, los taxanos se seleccionan entre docetaxel y paclitaxel, más preferiblemente, paclitaxel;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A este respecto, los productos biológicos anti-EGFR se seleccionan de cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, más preferiblemente de cetuximab y matuzumab;

y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A este respecto, los compuestos químicamente derivados anti-EGFR se seleccionan de gefitinib, erlotinib y lapatinib; y los derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El uso como se describe anteriormente y/o a continuación, en donde

5 el inhibidor de EGFR se selecciona del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo que consiste en gefitinib, erlotinib y lapatinib, el alcaloide citostático se selecciona del grupo que consiste en vinorelbina y vincristina, y/o el grupo que consiste en paclitaxel y docetaxel, y el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en 5-fluorouracilo y pemetrexed.

Preferiblemente,

10 i) el agente quimioterapéutico que contiene platino se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino,

ii) el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en los antifolatos metotrexato, raltitrexed y pemetrexed y sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los antagonistas de pirimidina 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y

15 iii) el alcaloide citostático se selecciona del grupo que consiste en los alcaloides de la vinca vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los taxanos docetaxel y paclitaxel y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptable de los mismos, y

20 iv) el inhibidor de EGFR se selecciona del grupo que consiste en los productos biológicos anti-EGFR cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y los compuestos derivados químicamente gefitinib, erlotinib y lapatinib, y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Preferiblemente, el cisplatino, carboplatino y/u oxaliplatino se administran al paciente tal como se conoce en el arte e, incluso más preferiblemente, tal como se describe anteriormente y/o a continuación. Más preferiblemente, el cisplatino, carboplatino y/u oxaliplatino se administran al paciente según se describe en los párrafos que siguen al párrafo con el número [14] y, preferiblemente, antes del párrafo numerado con el número [16], y/o tal como se describe en los párrafos que siguen al párrafo numerado [23] y, preferiblemente, antes del párrafo numerado como [24].

30 Generalmente, el cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab matuzumab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, vinorelbina, vincristina, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo y pemetrexed pueden administrarse al paciente según se conoce en el arte y/o tal como se describe en el presente documento.

35 Preferiblemente, el cetuximab se administra al paciente en una cantidad de 500 a 3000 mg, más preferiblemente de 800 a 2500 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de cetuximab que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m². Por consiguiente, más preferiblemente el cetuximab se administra al paciente en una cantidad de 500 mg/m² a 2000 mg/m², más preferiblemente de 750 mg/m² a 1500 mg/m² y, especialmente, de 750 mg/m² a 1000 mg/m², por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 750 mg/m², aproximadamente 1000 mg/m², aproximadamente 900 mg/m², aproximadamente 1000 mg/m², aproximadamente 1150 mg/m² o aproximadamente 1600 mg/m², en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas, más preferiblemente tres semanas, dichos periodos de tiempo que se consideran preferiblemente como un ciclo. Aún más preferiblemente, la cantidad de cetuximab que se administra a un paciente se divide en tres o cuatro porciones que se administran al paciente en tres o cuatro días diferentes, preferiblemente seleccionados entre un día de una semana durante tres o cuatro semanas consecutivas y, más preferiblemente, cada día 1 de tres o cuatro semanas consecutivas, empezando preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto al cetuximab. De manera especialmente preferida, la cantidad de cetuximab que se administra a un paciente se divide en tres o cuatro porciones que comprenden o contienen de 200 a 500 mg/m² que se administran al paciente en tres o cuatro días diferentes, preferiblemente seleccionados entre un día de una semana durante tres o cuatro semanas consecutivas y, más preferiblemente, cada día 1 de tres o cuatro semanas consecutivas, empezando preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto al cetuximab. De manera especialmente preferida, en este régimen, el cetuximab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 250 mg/m² o aproximadamente 400 mg/m² al día un día de la primera semana de las tres o cuatro semanas consecutivas, seguido de una administración de aproximadamente 250 mg/m² al día un día

de cada una de las dos o tres semanas adicionales consecutivas siguientes de un ciclo que consiste en aproximadamente tres semanas (aproximadamente 21 días) o en aproximadamente cuatro semanas (aproximadamente 28 días). Preferiblemente, el ciclo se inicia con la primera administración el día 1 de la primera semana.

- 5 Incluso más preferiblemente, el cetuximab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 400 mg/m² al día el día 1 y en una cantidad de aproximadamente 250 mg/m² los días 8 y 15 de un ciclo que consiste en aproximadamente 21 días.

Alternativamente, el cetuximab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 250 mg/m² al día los días 1, 8 y 15.

- 10 Preferiblemente, matuzumab se administra al paciente en una cantidad de 500 a 3000 mg, más preferiblemente de 800 a 2500 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semana, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de matuzumab que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m². Por consiguiente,
- 15 más preferiblemente el matuzumab se administra al paciente en una cantidad de 500 mg/m² a 2000 mg/m², más preferiblemente de 750 mg/m² a 1750 mg/m² y, especialmente, de 800 mg/m² a 1600 mg/m², por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 600 mg/m², aproximadamente 800 mg/m², aproximadamente 1000 mg/m², aproximadamente 1200 mg/m² o aproximadamente 1600 mg/m², en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas,
- 20 más preferiblemente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de matuzumab que se administra al paciente se divide en dos o tres porciones que se administran al paciente en dos o tres días diferentes, seleccionados preferiblemente entre un día de una semana durante dos o tres semanas consecutivas y, más preferiblemente, cada día 1 de dos o tres semanas consecutivas, iniciándose preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto al matuzumab, o la
- 25 cantidad completa que se va a administra en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas se administra un día de la primera semana de dicho periodo de tiempo, preferiblemente el día 1 de dicha primera semana. De manera especialmente preferida, la cantidad de matuzumab que se va a administrar al paciente se divide en dos porciones que comprenden o constan de 600 a 1000 mg/m², por ejemplo, aproximadamente 800 mg/m², que se administran al paciente en dos días diferentes, preferiblemente
- 30 seleccionado entre un día de una semana durante dos semanas consecutivas (es decir, un día de la primera semana y un día de la segunda semana) y, más preferiblemente, cada día 1 de dos semanas consecutivas, empezando preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto al matuzumab. De forma alternativa, preferiblemente, el matuzumab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 1600 mg/m² al día el día 1 durante la primera semana de tres o cuatro semanas consecutivas. Por tanto, un ciclo con
- 35 respecto a matuzumab consiste, preferiblemente, en aproximadamente tres semanas (aproximadamente 21 días) o aproximadamente cuatro semanas (aproximadamente 28 días), más preferiblemente, aproximadamente tres semanas (aproximadamente 21 días). Preferiblemente, el ciclo se inicia con la primera administración el día 1 de la primera semana.

- 40 Incluso más preferiblemente, el matuzumab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 800 mg/m² al día los días 1 y 8 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días.

De forma alternativa, más preferiblemente, el matuzumab se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 1600 mg/m² al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días.

- 45 Preferiblemente, paclitaxel se administra al paciente en una cantidad de 100 a 1000 mg, más preferiblemente de 200 a 800 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de paclitaxel que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m². Por consiguiente,
- 50 más preferiblemente el paclitaxel se administra al paciente en una cantidad de 100 mg/m² a 500 mg/m², más preferiblemente de 120 mg/m² a 350 mg/m², por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 135 mg/m², aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 175 mg/m², aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente 270 mg/m² o aproximadamente 300 mg/m², en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas o aproximadamente cuatro semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de paclitaxel que se va a administrar al paciente se administra un día, preferiblemente el día 1 de la primera semana, más preferiblemente el
- 55 día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto a paclitaxel.

Alternativa y también preferiblemente, la cantidad de paclitaxel que se va a administrar al paciente se divide en tres porciones aproximadamente iguales que se administran al paciente en tres días diferentes, preferiblemente

seleccionados entre un día de una semana durante tres semanas consecutivas y, más preferiblemente, cada día 1 de tres semanas consecutivas, empezando preferiblemente el día 1 de la primera semana de un ciclo con respecto al paclitaxel. En especial, preferiblemente en este régimen, el paclitaxel se administra al paciente en una cantidad de 80 mg/m² a 100 mg/m² al día los días 1 de tres semanas consecutivas de un ciclo que consta de aproximadamente tres semanas (aproximadamente 28 días), empezando preferiblemente la administración el día 1 de la primera semana del ciclo de aproximadamente cuatro semanas y terminando el ciclo la cuarta semana sin administración.

De manera especialmente preferida, el paclitaxel se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 250 mg/m² al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días, en una cantidad de 135 mg/m² a 175 mg/m² al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días, en una cantidad de 80 mg/m² a 100 mg/m² al día los días 1, 8 y 15 de un ciclo que consta de aproximadamente 28 días.

Por ejemplo, el paclitaxel se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 250 mg/m² al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días como infusión i.v. durante 16 a 26 h (horas) el día correspondiente, preferiblemente durante aproximadamente 24 h, en una cantidad de 135 mg/m² a 175 mg/m² al día el día 1 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días como infusión i.v. durante 1 a 6 horas, preferiblemente durante aproximadamente 3 h el día correspondiente, o en una cantidad de 80 mg/m² a 100 mg/m² al día los días 1, 8 y 15 de un ciclo que consta de 28 días como infusión i.v. durante 1 a 6 horas, preferiblemente durante aproximadamente 3 h, los días correspondientes.

Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, especialmente, aproximadamente 6 ciclos con respecto al paclitaxel, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto al paclitaxel puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

Generalmente, el 5-fluorouracilo puede administrarse al paciente tal como se conoce en el arte.

Preferiblemente, el 5-fluorouracilo se administra al paciente en una cantidad de 2000 a 15000 mg, más preferiblemente de 3000 a 10000 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de 5-fluorouracilo que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m². Por consiguiente, más preferiblemente, el 5-fluorouracilo se administra al paciente en una cantidad de 1500 mg/m² a 8000 mg/m², más preferiblemente de 2500 mg/m² a 7500 mg/m², por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 5000 mg/m², en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de 5-fluorouracilo que se va a administrar al paciente se divide en cinco porciones aproximadamente iguales que se administran al paciente en cinco días diferentes, preferiblemente, cinco días consecutivos y, más preferiblemente, cinco días consecutivos al inicio de un ciclo con respecto al 5-fluorouracilo. En especial, preferiblemente, el 5-fluorouracilo se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 1000 mg/m² al día, en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de un ciclo que consiste en aproximadamente 21 días. Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, especialmente, aproximadamente 6 ciclos con respecto al 5-fluorouracilo, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto al 5-fluorouracilo puede repetirse una o más veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

Preferiblemente, vinorelbina se administra al paciente en una cantidad de 25 a 250 mg, más preferiblemente de 50 a 150 mg, en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Más preferiblemente, la cantidad de vinorelbina que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m². Por consiguiente, más preferiblemente, la vinorelbina se administra al paciente en una cantidad de 20 mg/m² a 100 mg/m², más preferiblemente de 40 mg/m² a 60 mg/m², por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 25 mg/m², en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, preferiblemente, en un periodo de tiempo de aproximadamente tres semanas, considerándose estos periodos de tiempo, preferiblemente, como un ciclo. Incluso más preferiblemente, la cantidad de vinorelbina que se va a administrar al paciente se divide en dos porciones aproximadamente iguales que se administran al paciente en dos días diferentes, preferiblemente un día de la primera semana y un día de la segunda semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana y el día 1 de la segunda semana, por ejemplo, el día 1 y el día 8 de un ciclo con respecto a la vinorelbina. De manera especialmente preferida, la vinorelbina se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 25 mg/m² al día los días 1 y 8 de un ciclo que consta de aproximadamente 21 días. Preferiblemente, se aplican al paciente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente de 4 a 8 ciclos y, especialmente, aproximadamente 6 ciclos con respecto a la vinorelbina, preferible y sustancialmente sin pausa. El procedimiento/régimen completo descrito anteriormente con respecto a la vinorelbina puede repetirse una o más

veces, preferiblemente de una a 12 veces y, especialmente, de 2 a 6 veces, por ejemplo, aproximadamente 5 veces, preferiblemente con una pausa entre cada repetición del procedimiento/régimen.

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación, en donde

5 i) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) se seleccionan del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino,

ii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se seleccionan del grupo que consiste en los productos biológicos anti-EGFR cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, los antimetabolitos 5-fluorouracilo y pemetrexed, y los taxanos docetaxel y paclitaxel.

10 El uso como se describe anteriormente y/o a continuación, en donde

i) al menos un ligando específico de integrinas se selecciona del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

ii) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) se seleccionan del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, y

15 iii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) comprende:

α) uno o más productos biológicos anti-EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, y opcionalmente

20 β) uno o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en los antimetabolitos 5-fluorouracilo y pemetrexed y/o el grupo compuesto por los taxanos docetaxel y paclitaxel.

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación,

en donde

25 al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administra a un paciente en una cantidad de 400 a 6000 mg por semana.

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación,

en donde

30 al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra a un paciente en una cantidad de 1500 a 5000 mg por semana.

Preferiblemente, el ligando específico de integrinas, que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso tal como se describe en el presente documento, se administra a un paciente en una cantidad de 1500 a 5000 mg por semana.

35 Más preferiblemente, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran al paciente tal como se describe en uno o más de los párrafos numerados como [I] a [XI].

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación, en donde

40 al menos un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran a un paciente de acuerdo a un esquema de administración de una vez por semana a cinco veces por semana que consiste en aproximadamente 500 mg, o según un esquema de administración de una vez por semana a tres veces por semana que consiste en aproximadamente 2000 mg por administración.

El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación,

en donde

ii) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) seleccionados del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino se administran al paciente en una cantidad de 100 a 1000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas, y

iii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) comprende:

α) uno o más productos biológicos anti-EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, administrado al paciente en una cantidad de 200 a 2000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas, y opcionalmente

β) uno o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en los antimetabolitos 5-fluorouracilo y pemetrexed y/o el grupo que consiste en paclitaxel y docetaxel, administrados al paciente en una cantidad de 150 a 7500 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas.

Generalmente, el cisplatino puede administrarse al paciente como se conoce en el arte.

Preferiblemente, el cisplatino se administra al paciente en una cantidad de 50 a 500 mg en un ciclo, más preferiblemente de 80 mg a 300 mg en un ciclo. Preferiblemente, la cantidad de cisplatino administrada al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, el cisplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 50 a $150 \text{ mg}/\text{m}^2$, más preferiblemente de 80 a $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ y, en especial, aproximadamente $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ en un ciclo.

La cantidad de cisplatino puede administrarse en una o más porciones, más preferiblemente en 1 a 5 porciones, incluso más preferido, en 1 a 3 porciones y, en especial, preferiblemente en una porción en un día. Generalmente, el cisplatino se administra en forma de infusión i.v.

Generalmente, el carboplatino puede administrarse al paciente tal como se conoce en el arte.

Preferiblemente, el carboplatino se administra al paciente en una cantidad de 200 a 1000 mg en un ciclo, más preferiblemente de 300 a 800 mg en un ciclo y, especialmente, de 400 a 700 mg en un ciclo. Incluso más preferiblemente, el carboplatino se administra al paciente en un régimen de AUC (área bajo la curva), más preferiblemente un régimen de AUC 4-8 ($4\text{-}8 \text{ mg}/\text{ml}/\text{min}$), preferiblemente un régimen de AUC 5-7 ($5\text{-}7 \text{ mg}/\text{ml}/\text{min}$). Los principios del régimen o dosificación de AUC se conocen en el arte. Preferiblemente, las cantidades que se administrarán al paciente en el régimen de AUC según la invención se calculan usando la fórmula de Calvert y/o la fórmula de Chatelut, preferiblemente la fórmula de Calvert.

Fórmula de Calvert:

$$\text{Dosis de carboplatino (mg)} = \text{AUC} \times (\text{CrCl (ml/min)} + 25);$$

en donde:

$$\text{AUC} = \text{área bajo la curva ((mg/ml} \times \text{min))}$$

x = multiplicado por

CrCl = aclaramiento de creatinina (del respectivo paciente)

Fórmula de Chatelut:

$$\text{Dosis de carboplatino (mg)} = \text{AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times \text{aclaramiento de carboplatino (ml/min)};$$

en donde:

AUC = área bajo la curva

Fórmula adecuada para la estimación del aclaramiento de carboplatino de un paciente para su uso en la fórmula de Chatelut:

para varones = $(0,134 \times \text{peso}) + (218 \times \text{peso} \times (1-0,00457 \times \text{edad}) / \text{creat. sérica})$

5 para mujeres = $(0,134 \times \text{peso}) + 0,686 \times (218 \times \text{peso} (1-0,00457 \times \text{edad}) / \text{creat. sérica})$

Edad = edad en años

x = multiplicado por

peso = peso en kg creat. sérica = concentración sérica de creatinina

10 La cantidad de carboplatino puede administrarse en una o más porciones, más preferiblemente en 1 a 5 porciones, incluso más preferido, en 1 a 3 porciones, y de manera especialmente preferible, en una porción en un día. Generalmente, el carboplatino se administra como infusión i.v.

Generalmente, el oxaliplatino puede administrarse al paciente como se conoce en el arte.

15 Preferiblemente, el oxaliplatino se administra al paciente en una cantidad de 50 a 500 mg en un ciclo, más preferiblemente de 80 a 300 mg en un ciclo. Si la duración del ciclo es de aproximadamente tres o aproximadamente cinco semanas, el oxaliplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 100 a 500 mg. Si la duración del ciclo es de aproximadamente dos semanas, el oxaliplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 50 a 250 mg. Preferiblemente, la cantidad de oxaliplatino que se administra al paciente se proporciona en mg por metro cuadrado de superficie corporal del paciente, es decir, en mg/m^2 . Por consiguiente, el oxaliplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 80 a $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ de un ciclo, por ejemplo aproximadamente $130 \text{ mg}/\text{m}^2$ de un ciclo, especialmente si la duración del ciclo es de aproximadamente tres o aproximadamente cuatro semanas. Alternativamente, el oxaliplatino se administra preferiblemente al paciente en una cantidad de 50 a $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ en un ciclo, por ejemplo aproximadamente $85 \text{ mg}/\text{m}^2$ en un ciclo, especialmente si la duración del ciclo es de aproximadamente dos semanas.

25 La cantidad de oxaliplatino puede administrarse en una o más porciones, más preferiblemente en 1 a 5 porciones, incluso más preferiblemente, en 1 a 3 porciones y, en especial, preferiblemente en una porción en un día. Generalmente, el oxaliplatino se administra como infusión i.v.

Por tanto, un objeto preferido de la presente invención es un tratamiento que comprende uno o más ciclos, preferiblemente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente, aproximadamente 6 ciclos, donde cada ciclo consta de aproximadamente 21 días o aproximadamente 28 días, preferiblemente aproximadamente 21 días,

30 en donde en cada ciclo:

a) se administra al paciente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),

35 a1) en una cantidad de aproximadamente 500 mg al día durante 1 a 5 días, preferiblemente 5 días consecutivos en la primera semana del ciclo, más preferiblemente los días 1, 2, 3, 4 y 5 de la primera semana del ciclo y adicionalmente, en una cantidad de aproximadamente 500 mg al día en un día en la segunda semana y en un día en la tercera semana y, más preferiblemente, el día 8 y el día 15 del ciclo, o de manera alternativa

a2) en una cantidad de 2000 mg al día en uno o dos días diferentes dentro de cada semana del ciclo, preferiblemente en dos días diferentes de cada semana del ciclo y, más preferiblemente, en los días 1 y 4 o 1 y 5 dentro de cada semana del ciclo;

40 b) se administra al paciente cisplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cisplatino,

b1) en una cantidad de 60 a $120 \text{ mg}/\text{m}^2$, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ o aproximadamente $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, al día un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,

45 b2) preferiblemente, no se administra más cisplatino al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo;

c) se administra al paciente cetuximab, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cetuximab,

5 c1) en una cantidad de aproximadamente 200 a 600 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m² o aproximadamente 400 mg/m², más preferiblemente aproximadamente 400 mg/m² al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana,

a2) en una cantidad de 200 a 400 mg/m², preferiblemente, aproximadamente 250 mg/m², al día un día de cada semana de las semanas posteriores de dicho ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana y, más preferiblemente, los días 8 y 15 de dicho ciclo;

y opcionalmente

10 e) se administra al paciente 5-fluorouracilo, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente 5-fluorouracilo,

e1) en una cantidad de 500 a 1500 mg/m², preferiblemente aproximadamente 100 mg/m², al día en 2 a 5 días, preferiblemente 4 días y, más preferiblemente, 4 días consecutivos en la primera semana del ciclo, incluso más preferiblemente los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana del ciclo,

15 e2) preferiblemente, no se administra más 5-fluorouracilo al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo.

Por tanto, otro objeto preferido de la presente invención es un tratamiento que comprende uno o más ciclos, preferiblemente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente, aproximadamente 6 ciclos, donde cada ciclo consta de aproximadamente 21 días o aproximadamente 28 días, preferiblemente, aproximadamente 21 días,

en donde en cada ciclo:

20 a) se administra al paciente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),

25 a1) en una cantidad de aproximadamente 500 mg al día durante 1 a 5 días, preferiblemente 5 días consecutivos dentro de la primera semana del ciclo, más preferiblemente los días 1, 2, 3, 4 y 5 de la primera semana y adicionalmente en una cantidad de aproximadamente 500 mg al día, un día de la segunda y en un día de la tercera semana y, más preferiblemente, el día 8 y el día 15 del ciclo, o de manera alternativa

a2) en una cantidad de 2000 mg al día en uno o dos días diferentes dentro de cada semana del ciclo, preferiblemente en dos días diferentes de cada semana del ciclo y, más preferiblemente, en los días 1 y 4 o 1 y 5 de cada semana del ciclo;

30 b) se administra al paciente carboplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente carboplatino,

b1) en una cantidad tal como se describe en el presente documento, preferiblemente tal como se describe en el presente documento como AUC 5-7 y, más preferiblemente, tal como se describe en este documento como AUC 6, al día en un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,

b2) preferiblemente, no se administra más carboplatino al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo;

35 c) se administra al paciente cetuximab, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cetuximab,

c1) en una cantidad de aproximadamente 200 a 600 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m² o aproximadamente 400 mg/m², más preferiblemente aproximadamente 400 mg/m² al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana,

40 a2) en una cantidad de 200 a 400 mg/m², preferiblemente, aproximadamente 250 mg/m², al día un día de cada semana de las semanas posteriores de dicho ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana y, más preferiblemente, los días 8 y 15 de dicho ciclo;

y opcionalmente

e) se administra al paciente 5-fluorouracilo, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente 5-fluorouracilo,

5 e1) en una cantidad de 500 a 1500 mg/m², preferiblemente aproximadamente 100 mg/m², al día en 2 a 5 días, preferiblemente 4 días y, más preferiblemente, 4 días consecutivos en la primera semana del ciclo, incluso más preferiblemente los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana del ciclo,

e2) preferiblemente, no se administra más 5-fluorouracilo al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo.

Por tanto, un objeto especialmente preferido de la presente invención es un tratamiento que comprende uno o más ciclos, preferiblemente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente aproximadamente 6 ciclos, donde cada ciclo consta de aproximadamente 21 días,

10 en donde en cada ciclo:

a) se administra al paciente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),

15 a1) en una cantidad de aproximadamente 500 mg al día durante 1 a 5 días, preferiblemente 5 días consecutivos de la primera semana del ciclo, más preferiblemente los días 1, 2, 3, 4 y 5 de la primera semana y adicionalmente en una cantidad de aproximadamente 500 mg al día un día de la segunda y en un día de la tercera semana y, más preferiblemente, el día 8 y el día 15 del ciclo, o de manera alternativa

a2) en una cantidad de 2000 mg al día en uno o dos días diferentes de cada semana del ciclo, preferiblemente en dos días diferentes de cada semana del ciclo y, más preferiblemente, en los días 1 y 4 o 1 y 5 de cada semana del ciclo,

20 b) se administra al paciente cisplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cisplatino,

b1) en una cantidad de 60 a 120 mg/m², más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 100 mg/m², al día un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,

b2) preferiblemente, no se administra más cisplatino al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo;

25 c) se administra al paciente cetuximab, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cetuximab,

30 c1) en una cantidad de aproximadamente 200 a 600 mg/m², preferiblemente aproximadamente 400 mg/m², al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana, a2) en una cantidad de 200 a 400 mg/m², preferiblemente, aproximadamente 250 mg/m², al día un día de cada semana de las semanas posteriores de dicho ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana y, más preferiblemente, los días 8 y 15 de dicho ciclo;

y opcionalmente

e) se administra al paciente 5-fluorouracilo, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente 5-fluorouracilo,

35 e1) en una cantidad de 500 a 1500 mg/m², preferiblemente, aproximadamente 1000 mg/m², al día en 2 a 5 días, preferiblemente 4 días y, más preferiblemente, 4 días consecutivos en la primera semana del ciclo, incluso más preferiblemente los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana del ciclo,

e2) preferiblemente, no se administra más 5-fluorouracilo al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo.

40 Por tanto, otro objeto especialmente preferido de la presente invención es un tratamiento que comprende uno o más ciclos, preferiblemente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente aproximadamente 6 ciclos, donde cada ciclo consta de aproximadamente 21 días,

en donde en cada ciclo:

a) se administra al paciente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),

- a1) en una cantidad de aproximadamente 500 mg al día durante 1 a 5 días, preferiblemente 5 días consecutivos de la primera semana del ciclo, más preferiblemente los días 1, 2, 3, 4 y 5 de la primera semana, y adicionalmente en una cantidad de aproximadamente 500 mg al día un día de la segunda semana y un día de la tercera semana y, más preferiblemente, el día 8 y el día 15 del ciclo, o de manera alternativa
- 5 a2) en una cantidad de 2000 mg al día en uno o dos días diferentes de cada semana del ciclo, preferiblemente en dos días diferentes de cada semana del ciclo y, más preferiblemente, en los días 1 y 4 o 1 y 5 de cada semana del ciclo,
- b) se administra al paciente carboplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente carboplatino,
- 10 b1) en una cantidad tal como se describe en el presente documento, preferiblemente tal como se describe en el presente documento como AUC 5-7 y, más preferiblemente, tal como se describe en este documento como AUC 6, al día, en un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,
- b2) preferiblemente, no se administra más carboplatino al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo;
- 15 c) se administra al paciente cetuximab, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, preferiblemente cetuximab, c1) en una cantidad de aproximadamente 200 a 600 mg/m², preferiblemente aproximadamente 400 mg/m², al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana, a2) en una cantidad de 200 a 400 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m², al día un día de cada semana de las semanas posteriores de dicho ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana y, más preferiblemente, los días 8 y 15 de dicho ciclo;
- 20 y opcionalmente
- e) se administra al paciente 5-fluorouracilo, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente 5-fluorouracilo,
- e1) en una cantidad de 500 a 1500 mg/m², preferiblemente, aproximadamente 1000 mg/m², al día en 2 a 5 días, preferiblemente 4 días y, más preferiblemente, 4 días consecutivos en la primera semana del ciclo, incluso más preferiblemente los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana del ciclo,
- 25 e2) preferiblemente, no se administra más 5-fluorouracilo al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo.
- Por tanto, un objeto incluso más preferido de la presente invención es un tratamiento que comprende uno o más ciclos, preferiblemente de 2 a 12 ciclos, más preferiblemente aproximadamente 6 ciclos, constando cada ciclo de aproximadamente 21 días,
- 30 en donde en cada ciclo:
- a) se administra al paciente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),
- a1) en una cantidad de aproximadamente 500 mg al día los días 1, 2, 3, 4, 5, 8 y 15 del ciclo,
- b) un agente quimioterapéutico que contiene platino,
- 35 o bien
- b') se administra al paciente cisplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cisplatino, b1) en una cantidad de 60 a 120 mg/m², más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 100 mg/m², al día un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,
- 40 b'2) preferiblemente, no se administra más cisplatino al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo;
- o
- b'') se administra al paciente carboplatino, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente carboplatino,

b"1) en una cantidad tal como se describe en el presente documento, preferiblemente tal como se describe en el presente documento como AUC 5-7 y, más preferiblemente, como se describe en este documento como AUC 6, al día en un día de la primera semana del ciclo, preferiblemente el día 1 de la primera semana del ciclo,

b"2) preferiblemente, no se administra más carboplatino al paciente durante las semanas siguientes de dicho ciclo;

5 c) se administra al paciente cetuximab, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente cetuximab,

c1) en una cantidad de aproximadamente 200 a 600 mg/m², preferiblemente aproximadamente 400 mg/m², al día un día de la primera semana, preferiblemente el día 1 de la primera semana,

10 a2) en una cantidad de 200 a 400 mg/m², preferiblemente aproximadamente 250 mg/m², al día un día de cada semana de las semanas posteriores de dicho ciclo, preferiblemente el día 1 de cada semana y, más preferiblemente, los días 8 y 15 de dicho ciclo;

y opcionalmente

e) se administra al paciente 5-fluorouracilo, los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente 5-fluorouracilo,

15 e1) en una cantidad de 500 a 1500 mg/m², preferiblemente, aproximadamente 1000 mg/m² al día en 2 a 5 días, preferiblemente 4 días y, más preferiblemente, 4 días consecutivos en la primera semana del ciclo, incluso más preferiblemente los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana del ciclo,

e2) preferiblemente, no se administra más 5-fluorouracilo al paciente durante las semanas posteriores de dicho ciclo.

20 En los tratamientos descritos anteriormente, uno o más ciclos preferiblemente significa uno o más ciclos sustancialmente sin pausa.

En los métodos de tratamiento descritos anteriormente, la administración del cisplatino y/o el carboplatino puede sustituirse por la administración de oxaliplatino, preferiblemente la administración de oxaliplatino tal como se describe en el presente documento.

25 Otro objeto especialmente preferido de la presente invención se refiere al uso de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), para la fabricación de un medicamento para ser utilizado en los métodos de tratamiento descritos anteriormente.

El uso como se describe anteriormente y/o a continuación, en el que el esquema de administración semanal se aplica de 1 a 52 veces sustancialmente sin pausa.

30 El uso tal como se describe anteriormente y/o a continuación, en donde dicha administración al paciente dentro de un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas se repite 1 a 12 veces sustancialmente sin pausa.

El uso como se describe anteriormente y/o a continuación, en donde

a) el esquema de administración semanal con respecto al ligando específico de integrinas y

b) la administración al paciente en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas con respecto a

i) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o

35 ii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes,

se ejecutan en paralelo durante una o más semanas.

40 Los recientes resultados in vitro muestran un aumento de la muerte o el deterioro celular tras el tratamiento con terapia de combinación de las líneas celulares del cáncer de pulmón, tales como A549, H157, H322, H460 y/o H1975, con ligandos específicos de integrinas, tales como Vitaxin, Abegrin, CNTO95 y ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), y agentes antineoplásicos coterapéuticos, tales como cisplatino, oxaliplatino, vinblastina, taxol, gemcitabina, gleevec, iressa y radioterapia, preferiblemente radioterapia de haz externo y/o radiación de haz externo

fraccionado. Los resultados sugieren que los agentes antineoplásicos coterapéuticos, como la radiación, pueden inducir la expresión de integrinas importantes en las células del cáncer de pulmón y/o que el ligando específico de integrinas actúa como un amplificador de la eficacia, por ejemplo, como un amplificador de la radiación. Además, la aplicación combinada de al menos un ligando específico de integrinas y al menos un agente antineoplásico coterapéutico, preferiblemente la radiación, da como resultado una muerte celular significativa y, por tanto, curvas de supervivencia considerablemente reducidas de las respectivas células tratadas. Por consiguiente, parece que las combinaciones inducen de forma eficaz la muerte celular, probablemente debido a la apoptosis y/o muerte celular mitótica, en células endoteliales y células tumorales, especialmente en células de cáncer de pulmón y, especialmente, en células de cáncer de pulmón no microcítico. El alcance del efecto puede depender del grado de expresión de la diana, es decir, de la expresión de la integrina.

Es objeto de la presente invención el uso de al menos un ligando específico de integrinas, que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores, en el que el medicamento se va a utilizar en combinación con

a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, y

b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes;

tal como se describe en el presente documento

y/o radioterapia, preferiblemente radioterapia de haz externo, en donde al menos el ligando específico de integrinas ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se administran a un paciente en una cantidad de 800 a 7000 mg por semana.

Opcionalmente, la cantidad de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), a ser administrada a un paciente por semana, se administra aproximadamente en cantidades aproximadamente iguales de, aproximadamente, 500 mg o aproximadamente 2000 mg para cada administración.

De manera opcional, la cantidad de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), se administra a un paciente en una cantidad de aproximadamente 1000 mg por semana, aproximadamente 1500 mg por semana, aproximadamente 2500 mg por semana, aproximadamente 4000 mg por semana o aproximadamente 6000 mg por semana.

De manera opcional, la cantidad de aproximadamente 1000 mg de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), por semana se administra bajo un esquema de administración de dos veces por semana.

Opcionalmente, la cantidad de aproximadamente 4000 mg de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), por semana se administra en un esquema de administración de dos veces por semana, preferiblemente en cantidades aproximadamente iguales de aproximadamente 2000 mg cada una.

En el caso del esquema de administración de dos veces por semana, la administración se hace de manera opcional en el día uno y, a continuación, en el día tres y el día cuatro. Por tanto, el esquema de administración de dos veces por semana se realiza opcionalmente según un esquema alternante de cada tres días/cada cuatro días o un esquema alternante de cada cuatro días/cada tres días, tal como una administración los lunes y jueves (como ejemplo del esquema 3/4) o martes y viernes (como ejemplo adicional del esquema 3/4), o los jueves y lunes (como ejemplo del esquema 4/3) o viernes y martes (como ejemplo adicional del esquema 4/3).

Opcionalmente, el esquema de administración de dos veces por semana o tres veces por semana, preferiblemente, el esquema de administración de dos veces por semana o tres veces por semana tal como se describe anteriormente, puede aplicarse al paciente una o varias veces. De manera opcional, éste se aplica varias veces, preferiblemente al menos tres veces o al menos seis veces. Por ejemplo, estos esquemas de administración semanal pueden aplicarse de forma continua hasta que tenga lugar la curación, una situación de enfermedad estable o la progresión del tumor. De manera opcional, estos esquemas de administración semanal, preferiblemente los esquemas de administración semanal como se describe anteriormente, se aplican de 4 a 156 veces, tal como aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 16 veces, aproximadamente 24 veces, aproximadamente 35 veces, aproximadamente 70 veces o aproximadamente 104 veces.

Opcionalmente, la cantidad de aproximadamente 1500 mg de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), por semana se

administra según un esquema de administración de tres veces por semana, preferiblemente en cantidades aproximadamente iguales de aproximadamente 500 mg cada una.

De manera opcional, la cantidad de aproximadamente 6000 mg de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), por semana se administra bajo un esquema de administración de tres veces por semana, preferiblemente en cantidades aproximadamente iguales de aproximadamente 2000 mg cada una.

En el esquema de administración de tres veces a la semana, la administración se realiza opcionalmente en el día uno, en el día tres o en el día cuatro y, a continuación, en el día 6 u, opcionalmente, en el día uno, día 3 o día 5, seguido, a continuación de dos días consecutivos de descanso. Este último esquema de administración tres veces por semana, por ejemplo, se inicia habitualmente un lunes, seguido de una administración el miércoles siguiente y otra administración el viernes, dejando el sábado y el domingo sin tratamiento.

El esquema de administración de tres veces por semana, preferiblemente el esquema de administración de tres veces por semana descrito anteriormente, puede aplicarse de manera opcional al paciente una o varias veces. Preferiblemente, éste se aplica varias veces, incluso más preferiblemente al menos tres veces o al menos seis veces. Por ejemplo, el esquema de administración de tres veces por semana puede aplicarse de forma continua hasta que tenga lugar la curación o progresión del tumor. Opcionalmente, el esquema de administración de dos veces por semana, preferiblemente el esquema de administración de dos veces por semana tal como se ha descrito anteriormente, se aplica de 4 a 156 veces, tal como por ejemplo aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 16 veces, aproximadamente 24 veces, aproximadamente 35 veces, aproximadamente 70 veces o aproximadamente 104 veces.

El esquema de administración de tres veces por semana puede, opcionalmente, combinarse parcial o totalmente con radioterapia, preferiblemente la radioterapia según se describe en el presente documento. De manera opcional, el esquema de administración de tres veces por semana se combina parcialmente con radioterapia.

De manera opcional, la cantidad de aproximadamente 2500 mg de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) por semana se administra bajo un esquema de administración de cinco veces por semana, preferiblemente en cantidades aproximadamente iguales de aproximadamente 500 mg cada una. En el esquema de administración de cinco veces por semana, la administración se realiza preferiblemente durante cinco días consecutivos, preferiblemente seguido de 2 días consecutivos sin tratamiento. Este esquema de "5 días de administración consecutivos seguido de 2 días consecutivos sin tratamiento", puede repetirse una o varias veces. Preferiblemente, este esquema descrito anteriormente de "5 días de administración consecutivos seguidos de 2 días consecutivos sin tratamiento" se lleva a cabo más de una vez, pero preferiblemente menos de 18 veces, más preferiblemente de 2 a 12 veces, incluso más preferiblemente de 3 a 8 veces y, especialmente de 4 a 6 veces, por ejemplo 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 8 veces o 12 veces. De manera especialmente preferida, este esquema de "5 días de administración consecutivos seguidos de 2 días consecutivos sin tratamiento" se aplica 6 veces.

De manera opcional, este esquema de "5 días de administración consecutivos seguidos de 2 días consecutivos sin tratamiento" se combina con radioterapia tal como se describe en el presente documento, preferiblemente la radioterapia, tal como se describe en el presente documento, que se aplica al paciente bajo un esquema análogo de "5 días consecutivos de aplicación seguidos de 2 días consecutivos sin tratamiento" que preferiblemente se ejecuta en paralelo al otro esquema, preferiblemente con los dos mismos días sin tratamiento.

Con respecto a las cantidades y/o esquemas de administración semanales descritos en la presente patente, el ligando específico de integrinas ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), se administra opcionalmente en una administración programada tal como se describe en el presente documento, generalmente de 1,5 a 20 horas (h), preferiblemente de 2 a 16 h, más preferiblemente de 2 a 12 h, incluso más preferiblemente de 2 a 10 h, incluso más preferiblemente de 3 a 10 h y, especialmente, de 2 a 8 h antes de la aplicación de la radioterapia. Alternativamente, el ligando específico de integrinas ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se administran en una administración programada tal como se describe en el presente documento, preferiblemente de 1 a 10 horas (h), preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente de 2 a 8, incluso más preferiblemente de 3 a 8 h, incluso más preferiblemente de 3 a 6 y, especialmente, de 4 a 8 h antes de la aplicación de la radioterapia.

Opcionalmente, la administración del ligando específico de integrinas ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), se combinan, parcial o totalmente, preferiblemente de forma parcial, con la administración o aplicación de radioterapia focal, en donde se administra o aplica al paciente de 20 a 50 Gray (Gy), preferiblemente de 25 a 40 Gy, más preferiblemente de 28 a 25 Gy, por ejemplo, aproximadamente 28 Gy, aproximadamente 30 Gy o aproximadamente 35 Gy, preferiblemente en fracciones de 0,5 a 5 Gy, más preferiblemente de 0,8 a 3 Gy y, especialmente de 1 a 2,5 Gy, por

ejemplo, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,3 Gy, aproximadamente 1,6 Gy, aproximadamente 1,8 Gy, aproximadamente 2,0 Gy, aproximadamente 2,5 Gy o aproximadamente 3,0 Gy, por administración o aplicación, que también es preferiblemente la cantidad de radiación por día en la que la administración o aplicación de la radiación tiene lugar. Por consiguiente, se prefiere especialmente la administración o aplicación de 1,5 a 2,5 Gy y, preferiblemente 1,8 a 2,2 Gy al día durante 2 o 3 días en una semana. Por consiguiente, también se prefiere una administración o aplicación de 0,7 a 1,3 Gy y, preferiblemente de 0,9 a 1,2 Gy al día durante 3 a 6 días, preferiblemente durante 5 días y, más preferiblemente, durante 5 días consecutivos en una semana. Generalmente, se prefiere especialmente la administración o aplicación de 1,0 a 3,0 Gy, preferiblemente aproximadamente 1,0 Gy, aproximadamente 2,0 Gy o aproximadamente 3,0 Gy al día durante 2 o 3 días en una semana. Se prefiere el tipo de aplicación de radioterapia focal, tal como se ha descrito anteriormente en el tratamiento de metástasis cerebrales.

De manera habitual, ambas cantidades de aproximadamente 30 Gy y aproximadamente 60 Gy, se administran o aplican al paciente dentro de un periodo de aproximadamente seis semanas consecutivas.

Otro ejemplo de la presente descripción hace referencia a un tratamiento para el cáncer de pulmón localmente avanzado que comprende la administración de al menos un ligando específico de integrinas que consta del ciclo-(Arg-Gly-AspDPhe-NMe-Val) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con más de un agente antineoplásico coterapéutico tal como se describe en el presente documento, preferiblemente seleccionado de agentes alquilantes y antimetabolitos tal como se describe en el presente documento, y la radioterapia tal como se describe en este documento. Preferiblemente se aplica una combinación de al menos un agente alquilante y al menos un antimetabolito, preferiblemente en combinación con radioterapia, preferiblemente radioterapia focal fraccionada tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, se aplica una combinación del agente alquilante cisplatino con el antimetabolito gemcitabina o una combinación del agente alquilante carboplatino y el antimetabolito paclitaxel, opcionalmente combinado con radioterapia focal fraccionada, que consiste preferiblemente en aproximadamente 60 Gy, preferiblemente aplicado durante un periodo de tiempo de aproximadamente seis semanas. Preferiblemente, el ligando específico de integrinas se administra según una administración programada tal como se describe en el presente documento. Si el ligando específico de integrinas es ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), éste se administra preferiblemente al paciente en una dosis y/o un esquema de administración semanal tal como se describe en el tratamiento y/o pautas de administración descritos en el presente documento.

Otro ejemplo de la presente descripción hace referencia a un método de tratamiento del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, que comprende la administración de al menos un ligando específico de integrinas que consistente en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con más de un agente antineoplásico coterapéutico tal como se describe en el presente documento, preferiblemente seleccionados de agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, antimetabolitos, por ejemplo, 5-FU o combinaciones que comprenden 5-FU, alcaloides, por ejemplo paclitaxel o docetaxel, y compuestos dirigidos contra PDGF, PDGFR, EGFR, VEGF, VEGFR y/o VEGFR2, preferiblemente seleccionados de bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin®), cetuximab (Erbix®), nimotuzumab, sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) y ZD6474 (ZACTIMA™) y radioterapia, preferiblemente radioterapia focal fraccionada tal como se describe en el presente documento y combinaciones de los mismos.

Se prefiere una combinación de al menos un agente alquilante, que preferiblemente comprende cisplatino, y radioterapia, preferiblemente radioterapia focal fraccionada tal como se describe en el presente documento. Se prefiere adicionalmente una combinación de al menos un antimetabolito que comprende 5-FU y radioterapia, preferiblemente radioterapia focal fraccionada, tal como se describe en el presente documento. Se prefiere adicionalmente una combinación de al menos un alcaloide que comprende paclitaxel o docetaxel, y radioterapia, preferiblemente radioterapia focal fraccionada tal como se describe en el presente documento. Se prefiere una combinación de al menos un agente alquilante, que preferiblemente comprende cisplatino, al menos un antimetabolito, que comprende 5-FU, y radioterapia, preferiblemente radioterapia focal fraccionada, tal como se describe en el presente documento. Se prefiere adicionalmente una combinación de al menos un compuesto dirigido contra PDGF, PDGFR, EGFR, VEGF, VEGFR y/o VEGFR2, preferiblemente seleccionado de bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin®), cetuximab (Erbix®), nimotuzumab, sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) y ZD6474 (ZACTIMA™) y radioterapia, preferiblemente radioterapia focal fraccionada tal como se describe en el presente documento. La radioterapia focal fraccionada consiste, preferiblemente, aproximadamente en 60-70 Gy, administrados preferiblemente durante un periodo de aproximadamente seis semanas, aproximadamente 2 o aproximadamente 3 Gy por fracción. Preferiblemente, el ligando específico de integrinas se administra según una administración programada tal como se describe en este documento. Si el ligando específico de integrinas es ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), éste se administra preferiblemente al paciente en una dosis y/o un esquema de administración semanal tal como se describe en los métodos de tratamiento y/o calendarios de administración descritos en el presente documento.

[Solo para información técnica]: Otro objeto preferido de la presente descripción hace referencia a un método de tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, que comprende administrar al menos un ligando específico de integrinas, más preferiblemente al menos un ligando específico de integrinas tal como se describe en el presente documento, incluso más preferiblemente un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que

5 consiste en LM609, 17E6, Vitaxin, Abegrin, abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 y ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), más preferiblemente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, abciximab y ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), y de manera especialmente preferida que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente antineoplásico coterapéutico tal como se describe en el presente documento, preferiblemente tres agentes antineoplásicos coterapéuticos, seleccionados de agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, antimetabolitos, por ejemplo 5-FU o combinaciones que comprenden 5-FU, y alcaloides, por ejemplo paclitaxel o docetaxel. En el cáncer metastásico de cabeza y cuello, se prefiere especialmente la combinación de un ligando específico de integrinas con los agentes coterapéuticos antineoplásicos cisplatino, 5-FU y Taxanos, preferiblemente paclitaxel y docetaxel.

10 [Solo para información técnica]: Otro objeto preferido de la presente descripción hace referencia a un tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello, preferiblemente cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, que comprende administrar al menos un ligando específico de integrinas, más preferiblemente al menos un ligando específico de integrinas tal como se describe en el presente documento, incluso más preferiblemente un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en LM609, 17E6, Vitaxin, Abegrin, abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 y ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), más preferiblemente en Vitaxin, Abegrin, CNTO95, abciximab y ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), y de forma especialmente preferida que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente antineoplásico coterapéutico tal como se describe en el presente documento, seleccionado de compuestos dirigidos contra PDGF, PDGFR, EGFR, VEGF, VEGFR y/o VEGFR2, seleccionado preferiblemente de bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin®), cetuximab (Erbix®), nimotuzumab, sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) y ZD6474 (ZACTIMA™), y radioterapia, preferiblemente radioterapia focal fraccionada según se describe en el presente documento, más preferiblemente 50-70 Gy, en fracciones de 1,2 a 2,2 Gy, preferiblemente, aproximadamente 2 Gy, preferiblemente aplicados 5 días a la semana. De forma especialmente preferida, se aplica una combinación de un ligando específico de integrinas, al menos un compuesto dirigido y radioterapia tal como se ha descrito anteriormente.

25 Si se aplica radioterapia focal fraccionada con respecto a las metástasis cerebrales, preferiblemente metástasis cerebrales de otros tipos de cáncer según se describe en el presente documento, ésta consiste preferiblemente en aproximadamente 25 a 45 Gy, más preferiblemente 30 a 40 Gy, preferiblemente administrados en fracciones de 1,5 a 3,5, más preferiblemente de 1,8 a 3 Gy, por ejemplo, aproximadamente 2 Gy o aproximadamente 3 Gy, preferiblemente durante un periodo de aproximadamente tres semanas, preferiblemente 5 días por semana.

30 [Solo para información técnica]: Otro objeto preferido de la presente descripción hace referencia a un método de irradiación profiláctica, preferiblemente irradiación craneal profiláctica o irradiación mediastínica profiláctica, que comprende la administración de al menos un ligando específico de integrinas, más preferiblemente al menos un ligando específico de integrinas tal como se describe en el presente documento, incluso más preferiblemente un ligando específico de integrinas seleccionado del grupo que consiste en LM609, 17E6, Vitaxin, Abegrin, abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 y ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), más preferiblemente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, abciximab y ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y, de manera especialmente preferida que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y radioterapia, preferiblemente radioterapia focal fraccionada tal como se describe en el presente documento. El método de irradiación craneal profiláctica se aplica preferiblemente con respecto al cáncer de pulmón, preferiblemente al cáncer de pulmón microcítico, incluso más preferiblemente al cáncer de pulmón microcítico en remisión completa, preferiblemente tras la quimioterapia y/o procedimientos quirúrgicos. El método de irradiación mediastínica profiláctica se aplica preferiblemente con respecto al cáncer de pulmón, más preferiblemente al cáncer de pulmón microcítico, incluso más preferiblemente al cáncer de pulmón microcítico en remisión completa, preferiblemente tras la quimioterapia y/o procedimientos quirúrgicos.

45 En todos los métodos de tratamiento proporcionados anteriormente o métodos de irradiación profiláctica, se prefiere una administración programada de al menos un ligando específico de integrinas.

Con respecto a los métodos de tratamiento, las cantidades administradas y/o los esquemas de administración descritos en el presente documento con respecto al ligando específico de integrinas ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), las cantidades de (aproximadamente) 500 mg o (aproximadamente) 1000 mg a ser administradas en cada administración, además de las cantidades de aproximadamente 1000 mg, (aproximadamente) 1500 mg, (aproximadamente) 2000 mg, (aproximadamente) 2500 mg, (aproximadamente) 4000 mg y (aproximadamente) 6000 mg proporcionadas para los esquemas de administración semanales, se calculan preferiblemente para el compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) como tal (al que también se hace referencia como la sal interna o interior de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)). Por consiguiente, si se va a administrar al paciente una forma o derivado diferente, tal como las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del ligando específico de integrinas ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), éste se administra preferiblemente en una cantidad equimolar a las cantidades proporcionadas anteriormente para el compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) como tal.

Otro objeto de la presente descripción es:

[45] Un método para la producción de un medicamento para su uso combinado como terapia de combinación para el tratamiento del cáncer, tal como se describe en el presente documento, donde el medicamento comprende, preferiblemente en dos o más formas terapéuticas diferenciadas,

5 una composición que contiene al menos un ligando específico de integrinas, tal como se describe en el presente documento, y

una composición que contiene uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, tal como se describe en este documento y, al menos un agente antineoplásico coterapéutico adicional diferente de al menos un ligando específico de integrinas de a) y de uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes de b) según se describe en el presente documento; preferiblemente tal como se describe anteriormente y/a continuación.

10 El ligando específico de integrinas a ser utilizado según la invención muestra, sorprendentemente, un efecto mejorado de manera ventajosa en pacientes que presentan un estado de metilación del ADN aumentado, una metilación parcial o completa de al menos un promotor de al menos un gen de mgMT y/o que presentan un nivel anómalo de proteína mgMT; especialmente, un nivel anormalmente bajo de proteína mgMT. Por consiguiente, la invención proporciona medicamentos y métodos que pueden utilizarse de forma ventajosa para tratar pacientes asociados con uno o más de los efectos o defectos mencionados anteriormente.

15 Por lo tanto, el objeto de la presente invención es un medicamento tal como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de pacientes con cáncer de colon y/o rectal, en donde el medicamento es para tratar a pacientes que presentan un estado de metilación del ADN aumentada, pacientes que muestran una metilación parcial o completa de al menos un promotor de al menos un gen de MGMT y/o pacientes que presentan un nivel anómalo de proteína MGMT, especialmente un nivel anormalmente bajo de proteína MGMT. A tales pacientes se hace referencia, preferiblemente, como "pacientes metilados".

Estos temas se explican y discuten en más detalle a continuación.

25 La metilación del gen reparador del ADN, O⁶-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT), denominado más correctamente gen reparador O⁶-metilguanina-ADN-metiltransferasa o abreviado gen reparador MGMT, causa el silenciamiento de genes. Esta modificación epigenética se ha asociado con un pronóstico favorable en pacientes con muchos tipos de cáncer diferentes, como glioblastoma (GBM), que reciben agentes alquilantes, por ejemplo, mostazas nitrogenadas, compuestos de etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con una acción alquilante, preferiblemente seleccionados entre nitrosoureas, preferiblemente ACNU, BCNU y CCNU, busulfán, melfalán, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, ifosfamida y lomustina, temozolomida y altretamina o camptotecina. Por consiguiente, existe una relación entre la metilación del promotor de MGMT y la tasa de supervivencia y la sensibilidad a agentes alquilantes, tales como temozolomida. La enzima MGMT elimina grupos alquilo de la posición O6 de la guanina, el sitio de una cantidad de alquilaciones de ADN inducidas por la quimioterapia. Estas alquilaciones inducidas por la quimioterapia conducen a un daño en el ADN de las células tumorales, que incluye rotura y errores en la doble cadena del ADN, lo que desencadena la apoptosis y citotoxicidad [5, 6]. La enzima MGMT repara el daño del ADN, interfiriendo de este modo con los efectos terapéuticos de los agentes alquilantes de la quimioterapia [7-10]. La metilación de las regiones diferenciadas de la isla CpG del promotor de MGMT se asocia con el silenciamiento del gen y la actividad de reparación del ADN disminuida de la enzima [11-13]. Estudios previos han indicado que el 30-40% de los pacientes con GBM presenta metilación del promotor MGMT [1-4].

30 La metilación del promotor mgMT y, por tanto, el estado de metilación de MGMT, puede determinarse de forma ventajosa usando un análisis de PCR específico de metilación en 2 fases sobre el ADN extraído de muestras del tumor, tales como muestras de tumores que han sido congelados instantáneamente en el momento de la cirugía. El análisis mediante PCR específico de metilación puede realizarse fácilmente de acuerdo a métodos del arte. Preferiblemente, pueden realizarse mediante el método de Hegi et al., NEJM, 2005, 352; 997-1003); el siguiente método ha sido utilizado con éxito en un ensayo clínico en fase III en el que se evaluaba el estado de metilación de un subgrupo de los pacientes (tejido disponible):

Extracción de ADN y reacción en cadena de la polimerasa específica de metilación

35 El ADN genómico se aísla a partir de uno o dos cortes de tejido de glioblastoma incluidos en parafina (Kit de extracción de ADN ExWax S4530, Chemicon) (la digestión con proteinasa se extendía durante un máximo de seis horas). El ADN se desnaturaliza con hidróxido sódico en un volumen de 35 µl y se somete a tratamiento con bisulfito en un volumen de 360 µl (bisulfito sódico 4,4 M y 20 mM de hidroquinona) durante cinco horas a 55°C y, a continuación, se purifica (Wizard DNA Clean-Up System A7280, Promega). Mediante el tratamiento, la citosina no metilada, pero no su equivalente metilado, se modifica en uracilo. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica de metilación se realiza según un método en dos etapas. [Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, et al. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. Cancer Res 2000;60:5954-8].

Los resultados pueden confirmarse en un experimento independiente, empezando con un reaislamiento del ADN a partir del tumor. Los productos de PCR se separan en geles de agarosa al 4%. Los investigadores que seleccionaron y analizaron las muestras de glioblastoma desconocían toda la información clínica.

5 De manera alternativa, puede realizarse según el método descrito por Donson et al., en *Journal Pediatric Blood Cancer*, 2006.

Según Donson et al., la metilación/estado de metilación del promotor de MGMT puede determinarse de forma ventajosa según el siguiente procedimiento:

Extracción de ADN y reacción en cadena de la polimerasa específica de metilación

10 El ADN genómico se aísla del tumor congelado por congelación instantánea obtenido en la cirugía (COMIRB 95-500) y de líneas celulares de GBM utilizando el kit DNesay (Qiagen, Valencia, CA). Los patrones de metilación del ADN en la isla CpG del gen MGMT se determinan mediante PCR específico de metilación. Este procedimiento implica la modificación química de las citosinas no metiladas, pero no de las citosinas metiladas a uracilo, seguido de una PCR anidada en dos etapas [17]. Se desnaturaliza un microgramo de ADN con hidróxido sódico (conc. final, 0,3 M) en un volumen de 55 ml y se somete a tratamiento con bisulfito en un volumen de 610 ml (bisulfito sódico 3,3 M e hidroquinona 0,5 mMhidroquinona) durante 16 h a 55°C y, a continuación, se purifica utilizando el sistema Wizard DNA Clean-Up (Promega, Madison, WI). Se realiza una PCR para amplificar un fragmento de 289-bp del gen MGMT que incluye una porción de la región del promotor rica en CpG. Los cebadores reconocen el modelo modificado con bisulfito aunque no discriminan entre alelos metilados y no metilados. Las secuencias de los cebadores utilizados en la etapa 1 de la ampliación del gen MGMT son las siguientes: MGMT-etapa 1-directo, 50-GGATATGTTGGGATAGTT-30; y MGMT-etapa 1-inverso, 50-CCAAAACCCCAAACCC-30. Master Mix (Fermentas, Hanover, MD). El protocolo de amplificación por PCR para la etapa 1 es la siguiente: 95°C durante 10 min, a continuación, desnaturalización a 95°C durante 30 segundos, hibridación a 52°C durante 30 segundos, extensión a 72°C durante 30 segundos durante 40 ciclos seguido de una extensión final de 10 minutos. Se usa un volumen de 25 ml en todas las reacciones de PCR. Los productos de la PCR de la etapa 1 se diluyen 50 veces, y 5 ml de esta dilución se someten a una PCR de la etapa 2 en la que se usan los cebadores específicos del modelo metilado o no metilado. Las secuencias de los cebadores para la PCR de la etapa 2 para la reacción no metilada son MGMT-etapa 2-directo, 50-TTTGTGTTTTGATGTTTGTAGGTTTTTGT-30 y MGMT-etapa 2-inverso 50-AACTCCACTCTTCCAAAACAAAACA-30 y para la reacción metilada MGMT-etapa 2-directo 50-TTTCGACGTTTCGTAGTTTTTCGC-30 y MGMT-etapa 2-inverso 50-GCACTCTTCCGAAAACGAAACG-30. El protocolo de amplificación por PCR para la etapa 2 es el siguiente: 95°C durante 10 min, a continuación, desnaturalización a 95°C durante 15 segundos, hibridación a 62°C durante 15 segundos, extensión a 72°C durante 15 segundos durante 40 ciclos, seguido de una extensión final a 72°C de 10 min. Se usa ADN de linfocitos humanos normales tratados in vitro con Sssl metiltransferasa (New England Biolabs, 15 Beverly, MA) como control positivo para los alelos metilados de MGMT, y ADN no tratado de linfocitos normales como control negativo para los alelos metilados de MGMT. Cada reacción de PCR (10 ml) se carga directamente en un gel de agarosa al 4%, se tiñe con bromuro de etidio y se visualiza mediante iluminación UV. El análisis estadístico puede realizarse con métodos conocidos en el arte, tales como los métodos de Kaplan-Meier, análisis de correlación y análisis de significación estadística, por ejemplo, utilizando el programa de análisis estadístico Prism (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA). El análisis del estado de metilación del promotor de la metilguanina-ADN metiltransferasa se realizan en tejido de los pacientes congelado por congelación instantánea. El estado de metilación de MGMT puede determinarse con regularidad en los tumores. En una parte de los pacientes, las muestras sometidas a prueba para el estado de metilación del promotor MGMT probaron que estaban parcialmente metiladas (fig. A). Ninguna de las muestras mostraron una metilación completa. La metilación incompleta observada puede ser debida a la heterogeneidad del tumor, a la infiltración de linfocitos de sangre periférica y/o a la vasculatura. Por razones de comparación, puede determinarse si la metilación parcial del promotor MGMT del tumor puede ser responsable de esta observación mediante la investigación del estado de metilación del promotor MGMT de 6 líneas celulares de GBM, incluyendo la línea celular 145, que se establece a partir de un paciente tratado con temozolomida y cuyo tumor congelado por congelación instantánea también se analiza en el estudio anterior. En cuatro de las seis líneas celulares estudiadas, se observa metilación parcial del promotor (fig. B). Los resultados muestran que, incluso en líneas celulares de GBM puras, puede existir metilación parcial del promotor de MGMT.

Fig. A

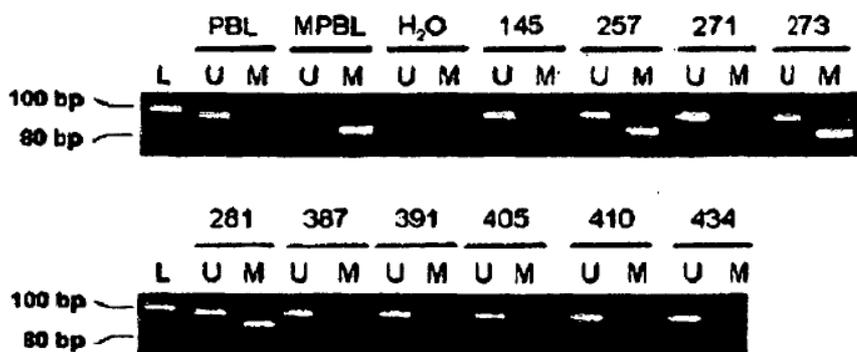


Fig. A. Estado de metilación del promotor de MGMT en muestras de biopsias de GBM, según se determina mediante un ensayo de PCR anidada específica de metilación. Se utilizó ADN de linfocitos de sangre periférica (PBL) normales como control del promotor de MGMT no metilado (U), el ADN de PBL enzimáticamente metilado (MPBL) se utilizó como control positivo para el promotor de MGMT metilado (M), y se utilizó agua como control negativo para la PCR. Se carga una escala marcadora de 100-bp para estimar el tamaño molecular, tal como se muestra en la escala de la izquierda (L).

Fig. B

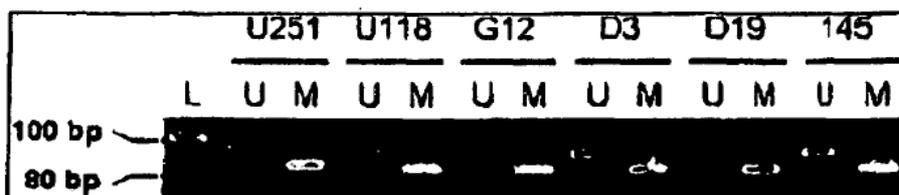


Figura B. El estado de metilación del promotor de MGMT en líneas celulares GBM, según se determina mediante un ensayo de PCR anidada específica de metilación. Se carga una escala marcadora de 100-bp para calcular el tamaño molecular, tal como se muestra en la escala de la izquierda (L).

La técnica de análisis de MGMT descrita anteriormente se ha empleado en la mayoría de los estudios recientes, que muestran que la metilación de MGMT es un predictor de éxito de la respuesta a agentes alquilantes [1-3]. Esta técnica ha sustituido técnicas anteriores de medición de la actividad enzimática, tras lo cual se demostró que la metilación de MGMT era la causa principal de la pérdida de actividad enzimática de MGMT en el GBM.

Los pacientes que se pueden analizar como pacientes que muestran metilación de MGMT, o que se pueden analizar como pacientes que muestran metilación de MGMT, utilizando preferiblemente el método descrito anteriormente, un método análogo del mismo o cualquier otro método que sea igualmente adecuado según el conocimiento de los expertos en el arte, se consideran como "pacientes metilados" de acuerdo a la invención, más preferiblemente, como pacientes que presentan un estado de metilación de ADN aumentado y/o como pacientes que muestran una metilación parcial o completa de al menos un promotor de al menos un gen MGMT. De este modo, pertenecen al colectivo de pacientes que pueden ser tratados de manera especialmente ventajosa con los métodos de tratamiento o los medicamentos de acuerdo a la invención.

Sin embargo, tales técnicas, por ejemplo el método descrito a continuación, puede utilizarse preferiblemente de acuerdo a la presente invención con respecto al estado de MGMT.

La eficacia quimioterapéutica, o capacidad de la quimioterapia para erradicar las células tumorales sin causar una toxicidad letal en el hospedador, depende de la selectividad del fármaco. Una clase de fármacos antineoplásicos, los agentes alquilantes, causan la muerte celular uniéndose al ADN, lo que distorsiona la estructura de la hélice de ADN impidiendo la transcripción y la traducción del ADN. En células normales, la acción perjudicial de los agentes alquilantes puede ser reparada por las enzimas de reparación del ADN celular, en particular de la O⁶-metilguanina-

ADN metiltransferasa (MGMT) también conocida como O⁶-alquilguanina-ADN-alquiltransferasa (AGAT). El nivel de MGMT varía en las células tumorales, incluso entre los tumores del mismo tipo. El gen que codifica MGMT normalmente no está mutado ni presenta deleciones. Más bien, los niveles bajos de MGMT en las células tumorales se deben a una modificación epigenética; la región del promotor de MGMT está metilada, inhibiendo de este modo la transcripción del gen de MGMT y previniendo la expresión de MGMT.

Se ha demostrado mediante diversas líneas de evidencia que la metilación juega un papel en la expresión génica, la diferenciación celular, la tumorigénesis, la inactivación del cromosoma X, la huella genómica y otros procesos biológicos importantes. En las células eucariotas, la metilación de los residuos de citosina que están situados inmediatamente 5' con respecto a una guanosina, tiene lugar predominantemente en regiones pobres en citosina-guanina (CG). Por el contrario, las islas CpG permanecen sin metilar en células normales, excepto durante la inactivación del cromosoma X y la impronta parental específica donde la metilación de las regiones reguladoras 5' pueden llevar a la represión transcripcional. La expresión de un gen supresor de tumores también puede eliminarse mediante la metilación de novo del ADN de un CpG normalmente no metilado.

La hipermetilación de genes que codifican enzimas de reparación del ADN puede servir como marcadores para predecir la respuesta clínica a determinados tratamientos antineoplásicos. Ciertos agentes quimioterapéuticos (incluyendo, por ejemplo, agentes alquilantes) inhiben la proliferación celular por entrecruzamiento del ADN, lo que da como resultado la muerte celular. Los intentos de tratamiento con estos agentes pueden verse frustrados y puede desarrollarse resistencia a tales agentes debido a que las enzimas de reparación del ADN eliminan las estructuras entrecruzadas. A la vista de los efectos adversos perjudiciales de la mayoría de los fármacos quimioterapéuticos, y de la ineficacia de determinados fármacos para diversos tratamientos, es deseable predecir la respuesta clínica al tratamiento con agentes quimioterapéuticos.

La patente estadounidense N° 6.773.897 revela métodos relacionados con el tratamiento quimioterapéutico de un trastorno proliferativo celular. En particular, se proporciona un método para "predecir la respuesta clínica a determinados tipos de agentes quimioterapéuticos", incluyendo agentes alquilantes específicos. El método conlleva la determinación y comparación del estado de metilación del ácido nucleico que codifica una enzima de reparación del ADN a partir de un paciente que necesita tratamiento con el de un sujeto que no necesita tratamiento. Cualquier diferencia puede considerarse "predictivo" de respuesta. Sin embargo, el método no sugiere cómo mejorar los resultados clínicos para cualquier paciente con un "pronóstico" desfavorable. La temozolomida es un agente alquilante comercializado por Schering Corp. conbajo los nombres comerciales de Temodar® en Estados Unidos y Temodal® en Europa. Las cápsulas de Temodar® para administración por vía oral contienen temozolomida, un derivado de imidazotetrazina. El nombre químico de temozolomida es 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazina-8-carboxamida (ver la patente estadounidense N.º 5.260.291). Se considera que la citotoxicidad de temozolomida o su metabolito MTIC, se debe principalmente a la alquilación del ADN. La alquilación (metilación) se produce principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina. Las cápsulas de Temodar® (temozolomida) están actualmente indicadas en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma multiforme recién diagnosticado, así como para astrocitoma anaplásico resistente al tratamiento, es decir, pacientes en la primera recaída que han experimentado progresión de la enfermedad con un régimen terapéutico que contiene una nitrosourea y procarbazona. El Temodal® está aprobado actualmente en Europa para el tratamiento de pacientes con glioma maligno, como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico que muestran recurrencia o progresión tras la terapia estándar.

Según la invención, alternativamente al método descrito anteriormente, el nivel de metilación del gen de MGMT se evalúa mediante la determinación del nivel de proteína MGMT en una muestra obtenida del paciente. El nivel puede clasificarse como "muy bajo", "bajo", "moderado" y "alto", preferiblemente tal como se describe en más detalles a continuación.

La evaluación de si el gen de MGMT está metilado o no puede realizarse utilizando cualquier método conocido por los expertos en el arte. Las técnicas útiles para detectar la metilación de un gen o ácido nucleico incluyen, pero no se limitan a, las descritas en Ahrendt y col, J. Natl. Cancer Inst., 91:332-339 (1999); Belsinky et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 95:11891-11896 (1998), Clark et al., Nucleic Acids Res., 22:2990-2997 (1994); Herman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 93:9821-9826 (1996); Xiong y Laird, Nucleic Acids Res., 25:2532-2534 (1997); Eads et al., Nuc. Acids. Res., 28:e32 (2002); Cottrell et al., Nucleic Acids Res., 32:1-8 (2004). Todas las referencias citadas se incorporan en este documento a modo de referencia.

Con la PCR específica de metilación (MSP; Herman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 (18):9821-9826 (1996); Esteller et al., Cancer Res., 59:793-797 (1999)) ver también la patente estado unidense N° 5.786.146, presentada el 28 de julio de 1998; patente de EE. UU. N° 6.017.704, presentada el 25 de enero de 2000; patente de EE. UU. N° 6.200.756, presentada el 13 de marzo de 2001; y la patente de EE. UU. N° 6.265.171, presentada el 24 de julio de 2001; patente de EE. UU. N.º 6.773.897 presentada el 10 de agosto de 2004; cuyos contenidos completos se incorporan al presente documento a modo de referencia, se puede evaluar rápidamente el estado de metilación de prácticamente cualquier grupo de los sitios CpG dentro de una isla de CpG, independientemente del uso de enzimas de restricción sensibles a la metilación. Este ensayo conlleva la modificación inicial del ADN mediante bisulfito

sódico, convirtiendo todas las citosinas no metiladas, pero no las metiladas, en uracilo y la posterior amplificación con cebadores específicos para el ADN metilado frente al no metilado. La MSP requiere únicamente pequeñas cantidades de ADN, es sensible al 0,1% de los alelos metilados de un locus de una isla de CpG determinado, y puede realizarse con ADN extraído a partir de muestras incluidas en parafina. La MSP elimina los resultados de falsos positivos inherentes a aproximaciones previas basadas en PCR que se basaban en la división de enzimas de restricción diferencial para distinguir entre ADN metilado y no metilado. Este método es muy sencillo y puede usarse en cantidades muy pequeñas de tejidos o en unas pocas células.

Un ejemplo ilustrativo de un ensayo de transferencia de tipo Western (western blot), de utilidad para esta realización de la invención para medir el nivel de proteína MGMT en muestras de pacientes se presenta en la patente de EE.UU. N° 5.817.514 de Li et al., cuya descripción completa se incorpora en el presente documento a modo de referencia. Li et al., describieron anticuerpos monoclonales capaces de unirse específicamente a una proteína MGMT nativa humana o a una proteína MGMT humana que tiene un sitio activo que está alquilado. Un ejemplo ilustrativo de una técnica de inmunohistoquímica de utilidad para esta realización de la invención para medir el nivel de proteína MGMT en muestras de pacientes se presenta en la patente de EE.UU. N° 5.407.804, cuya descripción completa se incorpora en este documento a modo de referencia. Se describen anticuerpos monoclonales que son capaces de unirse específicamente a la proteína MGMT en preparaciones de células únicas (ensayos de tinción inmunohistoquímica) y en extractos celulares (inmunoensayos).

El uso de la lectura de fluorescencia acoplada con la digitalización de la imagen de la célula se describe y permite la medición cuantitativa de los niveles de MGMT en muestras de pacientes o de controles, incluyendo, pero sin limitarse a, muestras de biopsia tumoral. Las técnicas útiles para determinar la actividad enzimática de la proteína MGMT incluyen, pero no sin limitarse a, los métodos descritos por: Myrnes et al., *Carcinogenesis*, 5:1061-1064 (1984); Futscher et al., *Cancer Comm.*, 1: 65-73 (1989); Kreklaw et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 297 (2):524-530 (2001); y Nagel et al., *Anal. Biochem.*, 321 (1):38-43 (2003), cuyas descripciones completas se incorporan al presente documento en su totalidad.

Según un modo de la presente invención, el nivel de proteína MGMT expresado por células del paciente se evalúa midiendo la proteína MGMT, es decir, mediante transferencia de tipo Western utilizando un anticuerpo específico para MGMT, ver por ejemplo, la patente de EE. UU. N° 5.817.514 (supra) por Li et al., para una descripción de un ensayo Western blot para determinar el nivel de MGMT. Este nivel se compara con el expresado por linfocitos normales que se conoce expresan MGMT.

Los niveles de proteína MGMT del paciente se clasifican preferiblemente como siguea continuación: muy bajo = 0-30% de la MGMT expresada por linfocitos normales; bajo = 31-70% de la MGMT expresada por linfocitos normales; moderado = 71-90% y alto = 91-300% o superior a la MGMT expresada por linfocitos normales.

Los pacientes que se analizan como pacientes que tienen niveles de proteína MGMT Moderados o inferiores, o los pacientes que pueden analizarse como pacientes que presentan niveles de proteína MGMT Moderados o inferiores, preferiblemente utilizando el método descrito anteriormente, un método análogo del mismo, o cualquier otro método que sea igualmente adecuado según el conocimiento del experto en el arte, se considerarán como "pacientes metilados" de acuerdo a la invención. De este modo, pertenecen al colectivo de pacientes que pueden tratarse de forma especialmente ventajosa con los métodos de tratamiento o los medicamentos de acuerdo a la invención.

Por consiguiente, los pacientes en los que se ha demostrado o puede demostrarse que presentan una expresión moderada (=71-90%), preferiblemente baja (=31-70%) y, más preferiblemente, muy baja (= 0-30%), de MGMT expresada en linfocitos normales se consideran, preferiblemente, como "pacientes metilados" según la invención, más preferiblemente, como pacientes que presentan un estado de metilación del ADN aumentado y/o como pacientes que muestran metilación parcial o completa de al menos un promotor de al menos un gen MGMT. De este modo, pertenecen al colectivo de pacientes que pueden tratarse de forma especialmente ventajosa con los métodos de tratamiento o los medicamentos según la invención.

Por tanto, un objeto especialmente preferido de la invención es un método o un uso, tal como se describe en el presente documento, en donde el medicamento es para tratar a pacientes que presentan un estado de metilación del ADN aumentado.

Por tanto, un objeto especialmente preferido de la invención es un uso tal como se describe en el presente documento, en donde el medicamento es para tratar a pacientes que muestran una metilación parcial o completa de al menos un promotor de al menos un gen de MGMT.

Por tanto, un objeto especialmente preferido de la invención es un uso tal como se describe en el presente documento, en donde el medicamento es para tratar a pacientes que presentan un nivel moderado, preferiblemente bajo y, más preferible, muy bajo de proteína MGMT, preferiblemente en comparación con el MGMT expresado por los linfocitos normales.

Por tanto, un objeto especialmente preferido de la invención es un uso tal como se describe en el presente documento, en donde el medicamento es para tratar a pacientes que presentan un estado de metilación del ADN aumentado y en donde dicho método comprende la administración de uno o más agentes alquilantes, preferiblemente seleccionados entre mostazas nitrogenadas, compuestos de etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con acción alquilante, preferiblemente seleccionados]de nitrosoureas, preferiblemente ACNU, BCNU y CCNU, busulfán, melfalán, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, ifosfamida y lomustina, temozolomida y altretamina, o camptotecina.

Por tanto, un objeto especialmente preferido de la invención es un uso tal como se describe en el presente documento, en donde el medicamento es para tratar a pacientes que presentan un estado de metilación parcial o completo de al menos un promotor de al menos un gen MGMT y en donde dicho método comprende la administración de uno o más agentes alquilantes, preferiblemente seleccionado de mostazas nitrogenadas, compuestos de etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con acción alquilante, preferiblemente seleccionados de nitrosoureas, preferiblemente ACNU, BCNU y CCNU, busulfán, melfalán, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, ifosfamida y lomustina, temozolomida y altretamina, o camptotecina.

Por tanto, un objeto especialmente preferido de la invención es un uso tal como se describe en el presente documento, en donde el medicamento es para tratar pacientes que presentan un nivel moderado, preferiblemente bajo y, más preferiblemente muy bajo de proteína MGMT, preferiblemente en comparación con la MGMT expresada por los linfocitos normales y en donde dicho método comprende la administración de uno o más agentes alquilantes, preferiblemente seleccionados de mostazas nitrogenadas, compuestos de etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con acción alquilante, preferiblemente seleccionados de nitrosoureas, preferiblemente ACNU, BCNU y CCNU, busulfán, melfalán, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, ifosfamida y lomustina, temozolomida y altretamina, o camptotecina.

En los usos descritos anteriormente con respecto a MGMT, dichos usos comprenden la administración de uno o más ligandos específicos de integrinas, seleccionados de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, especialmente, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val).

Los métodos para evaluar un estado de metilación del ADN aumentado y/o que muestran metilación parcial o completa de al menos un promotor de al menos un gen MGMT en pacientes son conocidos en el arte. Por consiguiente, los pacientes que pueden tratarse de forma ventajosa mediante los usos descritos en el presente documento pueden ser fácilmente determinados por los expertos en el arte.

Un objeto preferido de la presente invención es un uso tal como se describe en el presente documento, en donde el medicamento va a ser utilizado en el tratamiento de un cáncer recurrente, por ejemplo, en el ámbito de un tratamiento de segunda línea o posterior.

Un objeto más preferido de la presente invención es un uso tal como se describe en el presente documento, en donde el medicamento va a ser utilizado en el tratamiento de un cáncer recurrente, por ejemplo, en el ámbito de un tratamiento de segunda línea o posterior, en donde el cáncer es tal como se define en el presente documento.

Un objeto incluso más preferido de la presente invención es un uso según se describe en el presente documento, en donde el medicamento va a ser utilizado en el tratamiento de un cáncer recién diagnosticado, preferiblemente en un ámbito de tratamiento de primera línea.

Un uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde a) se administra preferiblemente de 1 a 20 horas (h) , preferiblemente 2 a 12 h y, más preferiblemente, 2 a 6 h antes de la aplicación de b) y/o c).

Un uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento es para tratar a pacientes que presentan un estado de metilación del ADN aumentado.

Un uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento es para tratar a pacientes que muestran una metilación parcial o completa de al menos un promotor de al menos un gen de MGMT.

Un uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento es para tratar un cáncer recién diagnosticado, preferiblemente en el ámbito de la quimioterapia de primera línea.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan para ayudar al experto a comprender mejor la presente invención mediante su ejemplificación. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de protección que confieren las reivindicaciones.

Las características, propiedades y ventajas ejemplificadas para los compuestos y usos definidos en los ejemplos, pueden asignarse a otros compuestos y usos no específicamente descritos y/o definidos en los ejemplos, pero que están incluidos en el alcance de lo que se define en las reivindicaciones.

5 **Ejemplo 1 [Solo a modo de información técnica]: Experimentos de administración de Cilengitide (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)), y radioterapia en un modelo de glioblastoma ortotópico en ratas**

10 Ratas NIH nu desnudas se anestesian, inmovilizan y se inyectan intracerebralmente 1 mm retroorbitalmente, 3 mm a la derecha del hueso temporal y a una profundidad de 2,5 mm con 5×10^5 de células de glioblastoma humano U251 suspendidas en 10 μ l de medio de cultivo, utilizando una jeringuilla de Hamilton #2701 equipada con una aguja de calibre 26, esencialmente tal como se ha descrito previamente (Engebraaten et al., 1999). Después de 14 días, se administra cilengitide (4 mg/kg) como bolo intraperitoneal en PBS, a diversos tiempos (8h, 4h, 2h, 1h) antes de un tratamiento único con un único haz dorso-ventral colimado de rayos X de 6 MV, de modo que el 95-100% de la dosis del eje central de 25 Gy incida sobre el volumen del tumor (Kim et al., 1999). Cada uno de los 7 días posteriores, los animales también recibieron un bolo i.p. idéntico de cilengitide. Los animales se mantuvieron con libre acceso a agua y comida hasta que estuvieron moribundos, o se tomaron muestras para el análisis de los tejidos (en los grupos de t-4 y t-8 h, donde los animales se encuentran sanos pasados 230 días después de la inyección del tumor). Se calculó y representó la curva de supervivencia de Kaplan-Meier (fig. 1) a partir de los datos sin procesar (tabla 1). Todos los animales del grupo de RT en monoterapia murieron antes de los 120 días.

15 Los resultados se proporcionan a continuación en la tabla 1 y en la fig.1:

Tabla 1

400.000 Iny. de células U251n				Estudio de supervivencia EMD			
Grupo	Tiempo pre-irradiación	#Animal	Tratamiento	Fecha de inyección	Fecha de radiación	Fecha de finalización	Días post-Implantación
89	8 horas	G89-1	Rt	03/03/2005	17/03/2005	(Enfermo) 6/7/2005	96
89	8 horas	G89-2	Rt	03/03/2005	17/03/2005	(Enfermo) 6/17/2005	106
89	8 horas	G89-3	Rt + EMD	03/03/2005	17/03/2005	(Sano) 11/15/2005	257
89	8 horas	G89-4	Rt + EMD	03/03/2005	17/03/2005	(Sano) 11/15/2005	257
89	8 horas	G89-5	Rt + EMD	03/03/2005	17/03/2005	(Vivo) 12/15/2005	287
89	8 horas	G89-6	Rt + EMD	03/03/2005	17/03/2005	(Vivo) 12/15/2005	287
90	4 horas	G90-1	Rt	05/04/2005	19/04/2005	(Enfer.) 7/20/2005	106
90	4 horas	G90-2	Rt	05/04/2005	19/04/2005	(Enfer.) 7/29/2005	115
90	4 horas	G90-3	Rt+EMD	05/04/2005	19/04/2005	(Sano) 11/29/2005	238
90	4 horas	G90-4	Rt+EMD	05/04/2005	19/04/2005	(Sano) 11/29/2005	238
90	4 horas	G90-5	Rt+EMD	05/04/2005	19/04/2005	(Vivo) 12/15/2005	254
90	4 horas	G90-6	Rt+EMD	05/04/2005	19/04/2005	(Vivo) 12/15/2005	254
91	2 horas	G91-1	Rt	12/04/2005	26/04/2005	(Enfer.) 7/26/2005	105
91	2 horas	G91-2	Rt	12/04/2005	26/04/2005	(Enfer.) 8/12/2005	122
91	2 horas	G91-3	Rt+EMD	12/04/2005	26/04/2005	(Enfer.) 8/10/2005	120

Tabla 1 (continuación)

400.000 Iny. de células U251n				Estudio de supervivencia EMD			
Grupo	Tiempo pre-irradiación	#Animal	Tratamiento	Fecha de inyección	Fecha de radiación	Fecha de finalización	Días post-Implantación
91	2 horas	G91-4	Rt+EMD	12/04/2005	26/04/2005	(Enfer.) 9/6/2005	147
91	2 horas	G91-5	Rt+EMD	12/04/2005	26/04/2005	(Enfer.) 9/21/2005	162
91	2 horas	G91-6	Rt+EMD	12/04/2005	26/04/2005	(Enfer.) 10/25/2005	196
92	1 hora	G92-1	Rt	12/05/2005	26/05/2005	(Enfer.) 8/26/2005	106
92	1 hora	G92-2	Rt	12/05/2005	26/05/2005	(Enfer.) 9/1/2005	112
92	1 hora	G92-3	Rt+EMD	12/05/2005	26/05/2005	(Enfer.) 9/1/2005	112
92	1 hora	G92-4	Rt+EMD	12/05/2005	26/05/2005	(Enfer.) 9/2/2005	113
92	1 hora	G92-5	Rt+EMD	12/05/2005	26/05/2005	(Enfer.) 9/19/2005	130
92	1 hora	G92-6	Rt+EMD	12/05/2005	26/05/2005	(Enfer.) 9/30/2005	141
<p>Enfer. = moribundo y retirado del estudio</p> <p>Sano = indica que se tomó una muestra de tejido en la fecha que se muestra, pero seguía vivo en ese punto.</p> <p>Vivo = que sobrevive en el punto de tiempo que se muestra.</p> <p>Tiempo pre-irradiación = cuando se administra cilengitide a 4 mg/kg.</p> <p>Rt = radioterapia 25 Gy</p> <p>EMD = bolo de 4 mg/kg de cilengitide.</p>							

Convención de fecha americana en la columna de la fecha de finalización, convención europea en la columna de la fecha de radiación.

5 **Ejemplo 2 [únicamente para información técnica]: Ensayo en fase IIa de terapia con un único agente de cilengitide (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)) en pacientes con glioblastoma recurrente**

Antecedentes: El presente estudio en fase IIa se diseñó para evaluar la seguridad, toxicidad y actividad clínica del pentapéptido RGD cíclico cilengitide(= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)), un inhibidor de las integrinas $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$, tal como un único agente en dosis de 500 y 2000 mg en pacientes (pts) con glioblastoma recurrente (GBM).

10 **Métodos:** En este estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, no controlado, a los pacientes con GBM y enfermedad mensurable que habían recaído después de un tratamiento previo con temozolomida y radioterapia se designaron aleatoriamente para recibir cilengitide en dosis de 500 mg o 2000 mg i.v., 2x/semana hasta la progresión. Los diagnósticos de histopatología y de la imagen de RM se sometieron a una revisión a ciegas, independiente. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) a 6 meses (mes). Entre los criterios secundarios de valoración se incluyó la respuesta, supervivencia, tiempo hasta la progresión de la enfermedad, seguridad, tolerabilidad y la farmacocinética.

Resultados: Acumulación real de pacientes; 81 pacientes (mediana del estado funcional según la escala de Karnofsky 80%; mediana de edad 57 años) en 15 centros. 41 pacientes recibieron 500 mg y 40 ptes recibieron 2000

mg de cilengitide i.v. 2x/semana. No se observó un desequilibrio obvio en los factores de pronóstico. Mediana de infusiones; 16 [rango, 4-179]. Entre los efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento de grado 3 según los criterios NCI CTC se incluyeron niveles de enzimas hepáticas elevados (con 500 mg), artralgia/mialgia (a 500 mg), y aumento de peso/edema (a 2000 mg) en 1 paciente, respectivamente. No se notificaron EA relacionados con el tratamiento de grado 4 por parte de los investigadores. Se notificó una hemorragia cerebral de grado 2 según los criterios CTC, posiblemente relacionada con el fármaco o bien con la enfermedad. La tasa de SLP en 6 meses fue del 16,1% (n = 13/81 pts). 10 de estos pacientes (12,3%, n = 4 con 500 mg, n = 6 con 2000 mg) recibieron 12 o más ciclos de tratamiento (1 ciclo=4 semanas). Seis pacientes (7,4%) seguían sin progresión y en tratamiento en el momento de la presentación de este resumen. En el grupo de 500 mg, la mediana de la supervivencia global (mSG) fue de 6,5 meses [IC del 95%: 5, 2-9,3 meses], la tasa de supervivencia global (SG) a 12 meses fue del 24,4%. En el grupo de 2000 mg, la mSG fue de 9,9 meses [IC del 95%, 6, 3-15, 7 meses], la tasa de SG a 12 meses fue del 37,5%. Aunque no fue estadísticamente significativa, se observó una tendencia hacia un mejor control del tumor en los pacientes que recibieron 2000 mg 2x/semana.

Conclusión: El cilengitide fue bien tolerado en la terapia con un único agente a dos niveles de dosis. El cilengitide demostró una actividad ventajosa en la terapia con un único agente en glioblastoma recurrente con la estabilización a largo plazo de la enfermedad en un subgrupo de pacientes.

Ejemplo 3 [Solo para información técnica]: Ensayo en fase I/IIa de cilengitide (= ciclo-(Arg-Gly-DPhe-NMe-Val)) y temozolomida con radioterapia concomitante, seguido por una terapia de mantenimiento con temozolomida y cilengitide en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado (GBM).

Objetivo: Evaluar la seguridad, toxicidad y eficacia de la combinación del pentapéptido cíclico RGD cilengitide (=ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), un inhibidor de las integrinas $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$, además de temozolomida (TMZ) y radioterapia (RT) estándar.

Pacientes y métodos: Se trataron 52 ptes (estado funcional 0-1: 92%, 2: 8%, mediana de edad de 57 años) tras la biopsia (n= 9/17%) o resección del tumor (n=43/83%) con TMZ/RT convencional (Stupp et al., NEJM 2005). Además, el cilengitide (500 mg i.v., 2x/semana) se inició una semana antes de TMZ/RT y se administró durante toda la duración de la quimioterapia o hasta la progresión. El criterio de valoración principal fue la tasa de supervivencia sin progresión a 6 meses (objetivo: 65%). Se realizó un seguimiento de los pacientes con imagen por RM cada 2 meses. El diagnóstico histopatológico y el estudio de la imagen por RM se revisaron independientemente, y se evaluó el estado de metilación del promotor de MGMT en 45 (86,5%) pacientes.

Resultados: Completaron la RT 46 ptes (92%), 42 ptes recibieron $\geq 90\%$ de TMZ concomitante y 45 ptes recibieron cilengitide. 20 ptes (3 en curso) completaron 6 ciclos de TMZ y cilengitide de mantenimiento. La toxicidad hematológica de grados 3 y 4 observada fue: linfopenia (28/52; 53,8%), trombocitopenia (7/52 ptes, 13,4%) y neutropenia (5/52; 9,6%). Se notificaron toxicidades de grado 3 no hematológicas relacionadas con el tratamiento en 3/52 (5,7%) pacientes: síntomas constitutivos (astenia, fatiga, anorexia, n=3); pruebas de función hepática elevada (n=1), trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (n=1). Un paciente con antecedentes de diverticulosis sigmoidea experimentó perforación sigmoidea (grado 2). En total, 34/52 (65,4% [IC del 95%, 50, 9-78,0%]) de los pacientes no presentaron progresión en 6 meses. Los pacientes con metilación del promotor de la O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) en el tumor tenían más probabilidad de alcanzar el criterio principal de valoración de la SLP de 6 meses. En total, 34/52 (65,4% [IC del 95%, 50, 9-78,0%]) de los pacientes se encontraron libres de progresión a los 6 meses. Un subgrupo de pacientes proporcionó una contribución importante al resultado general (23/52 sujetos con promotor de MGMT metilado, con silenciamiento de la enzima MGMT de reparación de ADN), los cuales mostraron un fuerte aumento de la tasa de SLP-6 en comparación con el control histórico (91% frente al 69%). El otro subgrupo principal (22/52, promotor de MGMT no metilado) mostró una diferencia menos significativa con respecto al control histórico (40,9% frente a 40%) , que es probable que mejore significativamente mediante una administración mayor de cilengitide en comparación con el subgrupo con el promotor de MGMT metilado. En general, el estudio alcanzó el criterio principal de valoración (SLP-6 = 65,4%).

Conclusión: El estudio alcanzó el criterio principal de valoración. La combinación del péptido RGD inhibidor de integrinas cilengitide y TMZ/RT fue bien tolerada, la SLP a 6 meses es muy ventajosa. La metilación del promotor del gen de MGMT proporciona incluso un mejor pronóstico.

Ejemplo 4: Ensayos de proliferación

1 Material y métodos

1.1 Sistema de ensayo (materiales biológicos/animales)

Las líneas celulares de carcinoma se cultivan en los siguientes medios:

A549-DMEM que contiene SFT al 10% (inactivado por calor) más glutamina 2 mM, HUVEC-DMEM que contiene SFT al 10% (inactivado por calor) más glutamina 2 mM y piruvato sódico 1 mM.

Todos los medios contienen 100 unidades/ml de penicilina

5 y 100 µg/ml de estreptomina. Las células se pasaron en confluencia lavándolas una vez en PBS libre de cationes seguido de una incubación de 3 minutos en solución de tripsina (0,5 µg/ml) /EDTA (0,2 µg/ml) en PBS a 37°C. Las células se recuperaron en el medio, se centrifugaron, se mantuvieron en el medido y se contaron.

1.2 Productos químicos y soluciones

10 Todos los reactivos para cultivo celular son de GIBCO/InVitrogen, con la excepción del suero fetal de ternera que se obtuvo de BioWhittaker. El PBS de Dulbecco con o sin cationes procede de GIBCO/InVitrogen. El azul de Alamar es de Serotech. El paclitaxel, la vinblastina y el oxaliplatino son de Sigma. El cisplatino se adquiere de Fluka. La gemcitabina se adquiere en LGC Promochem, Heidelberg. El gefitinib de AstraZeneca y el imatinib de Novartis se encuentran disponibles comercialmente.

15 El cilengitide es de Merck KGaA. La albúmina de suero bovino es de VWR. Los componentes de la matriz extracelular vitronectina y fibronectina se purifican a partir de suero humano en el laboratorio de acuerdo con el procedimiento operativo estándar (POE) 6456; el fibrinógeno según el POE 6460. El colágeno I de cola de rata es de Serva. Los anticuerpos para el análisis por FACS: 17E6, 20H9, LM609, P1F6, 11D1, P4C10 y MAb P1D6 se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, en Chemicon. El anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón conjugado con FITC es de Becton Dickinson.

1.3 Métodos

20 Análisis por FACS

25 Las células se recogen con tripsina tal como se ha descrito anteriormente. Se toma el número de células necesario en PBS que contiene 0,9 mM de CaCl₂ y 0,5 mM de mgCl₂ + BSA al 0,5% (= tampón FACS) y se alicuotan a 1x10⁶/tubo. Tras la centrifugación a 800 x g durante 4 minutos, las células se incuban durante 60 minutos en hielo con anticuerpos anti-integrina a 10 µg/ml en tampón FACS, 100 µl/tubo. Tras el lavado para eliminar el anticuerpo no unido, las células se incuban con anticuerpo de cabra anti-ratón FITC diluido a 1:25 en tampón FACS. Las células se incuban 30 minutos en hielo, se lavan para eliminar el anticuerpo no unido y se realiza una suspensión de células final en tampón FACS de 500 µl/tubo. Las células se analizan en un FACScan y la intensidad media de fluorescencia (MIF, por sus siglas en inglés) se normalizó con respecto a la MIF del control negativo (sin anticuerpo primario).

Ensayo de adhesión

30 La adhesión a las proteínas de la matriz extracelular se realizó como sigue:

35 brevemente, 2,5 x 10⁴ células/pocillo en RPMI que contenía BSA al 0,5% y Hepes 25 mM pH 7,4 adheridas a placas de 96 pocillos tratadas con cultivo no tisular, recubiertas con diluciones seriadas de vitronectina, fibronectina, fibrinógeno y colágeno I durante 60 minutos a 37°C. Tras el lavado para eliminar las células no unidas, se determina el número relativo de células mediante incubación con sustrato de hexosaminidasa. La reacción colorimétrica se lee a 405 nm en un lector de placas Genios (SLT).

40 Ensayo de proliferación: las placas de 96 pocillos tratadas con cultivo no tisular se recubren usando 100 µl/pocillo de una solución de vitronectina a 2 ~g/ml en PBS incubada durante la noche a 4°C. Las células se colocan en las placas a 5x10³ en 100 µl de medio de cultivo (tal como se ha descrito anteriormente para cada línea celular). Después de 3 horas a 37°C, se añaden diluciones seriadas de agentes quimioterapéuticos solos o en presencia de una concentración EC₅₀ constante de un bloqueante de la integrina alfa V en una concentración doble en 100 µl/pocillo en medio de cultivo celular. Las placas se incuban durante 72 horas, tras lo cual se determinó el número relativo de células mediante la adición de 20 µl/pocillo de azul de Alamar (resazurina) (Nakayama et al., 1997). Después de 4 horas de incubación a 37°C se lee la intensidad de fluorescencia relativa en lectores de placas Genios (SLT) a 535/590 nm (excitación/emisión).

45 1.4 Diseño experimental

Los puntos se ejecutan por triplicado. Los blancos reactivos, que contienen medios más reactivo colorimétrico sin células, se sometieron a ensayo en cada placa. Los valores del blanco se restan de los valores del ensayo y, de forma rutinaria, representan un 5-10 % de valores de control no inhibidos.

En los análisis por FACS se analizan 15.000 eventos. Se diferencia entre residuos celulares y agregados y las células vivas en base a la tinción con yoduro de propidio. Los marcadores se establecen en una población de control negativo teñida con un anticuerpo de cabra anti-ratón FITC solo (sin anticuerpo primario). Las células que se encuentran a la derecha del marcador (fluorescencia de intensidad más alta) se consideran teñidas positivamente.

5 Los resultados se muestran en la figura 4 y en la figura 5, respectivamente.

La concentración en el eje X hace referencia al compuesto respectivo (oxaliplatino, cisplatino, vinblastina, paclitaxel, Iressa (gefitinib) o gemcitabina).

El eje Y hace referencia al número relativo de células.

10 La concentración de cilengitide es constante (6nM para CPNM (A549) y 0,2 nM para las células endoteliales (HUVEC), respectivamente).

Lista de referencias:

Enggebraaten,O., Hjortland,G.O., Hirschberg,H., and Fodstad,O. (1999). Growth of precultured human glioma specimens in nude rat brain. *J. Neurosurg.* 90, 125-132.

15 Kim,J.H., Khil,M.S., Kolozsvary,A., Gutierrez,J.A., and Brown,S.L. (1999). Fractionated radiosurgery for 9L gliosarcoma in the rat brain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 1035-1040.

REIVINDICACIONES

1. Ligando de integrinas específico, que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer de colon y/o rectal en combinación con

5 a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados del grupo que consiste en los compuestos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, y

b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes, seleccionados del grupo que consiste en:

10 i) inhibidores de EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo que consiste en gefitinib, erlotinib y lapatinib,

ii) alcaloides citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en etopósido, vinblastina y tenipósido, el grupo que consiste en vinorelbina, vincristina y vindesina, el grupo que consiste en docetaxel y paclitaxel y/o el grupo que consiste en irinotecán y topotecán,

15 iii) antibióticos citostáticos, seleccionados del grupo que consiste en doxorubicina, idarrubicina, daunorubicina, epirubicina y valrubicina, y

iv) antimetabolitos, seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina y/o del grupo que consiste en pemetrexed, metotrexato y raltitrexed,

20 y sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Ligando de integrinas específico para su uso según la reivindicación 1, en donde el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo va a ser administrado a un paciente en una cantidad de 250 a 12500 mg por semana.

25 3. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el inhibidor de EGFR se selecciona del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, y/o el grupo que consiste en gefitinib, erlotinib y lapatinib, el alcaloide citostático se selecciona del grupo que consiste en vinorelbina y vincristina y/o del grupo que consiste en paclitaxel y docetaxel, y el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina y pemetrexed.

4. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde

30 i) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) se seleccionan del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino,

35 ii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se seleccionan del grupo que consiste en productos biológicos anti-EGFR cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y los alcaloides de la vinca vinorelbina y vincristina.

5. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, va a ser combinado con

40 i) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) seleccionados del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, y

ii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) comprenden:

α) uno o más productos biológicos anti-EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, y

- β) uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en los alcaloides citostáticos vinorelbina y vincristina.
- 5 6. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran a un paciente en una cantidad de 400 a 6000 mg por semana.
7. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se administran a un paciente en una cantidad de 1500 a 5000 mg por semana.
- 10 8. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran a un paciente según un esquema de administración de una a tres veces por semana que consta de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg por administración.
9. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde
- 15 ii) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) seleccionados del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, se administran al paciente en una cantidad de 100 a 1000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas, y
- iii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) comprenden:
- 20 α) uno o más productos biológicos anti-EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, administrado al paciente en una cantidad de 200 a 2000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas y, opcionalmente
- β) uno o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en los alcaloides citostáticos vinorelbina y vincristina, del grupo que consiste en paclitaxel y docetaxel, y/o del grupo que consiste en los antimetabolitos gemcitabina y pemetrexed, administrados al paciente en una cantidad de 25 a 6000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas.
- 25 10. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde
- i) el agente quimioterapéutico que contiene platino se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino,
- 30 ii) el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en los antifolatos metotrexato, raltitrexed y pemetrexed y sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los antagonistas de pirimidina 5-fluorouracilo, capecitabina, citosinarabinósido y difluorodesoxicidina, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y
- 35 iii) el alcaloide citostático se selecciona del grupo que consiste en los alcaloides de la vinca vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los taxanos docetaxel y paclitaxel y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptable de los mismos, y
- 40 iv) el inhibidor de EGFR se selecciona del grupo que consiste en los productos biológicos anti-EGFR cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos derivados químicamente gefitinib, erlotinib y lapatinib y las sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 45 11. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el inhibidor de EGFR se selecciona del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab y/o el grupo que consiste en gefitinib, erlotinib y lapatinib, el alcaloide citostático se selecciona del grupo que consiste en vinorelbina y vincristina, y/o del grupo que consiste en paclitaxel y docetaxel, y el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en 5-fluorouracilo y pemetrexed.
12. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde

- i) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) se seleccionan del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino,
- ii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) se seleccionan del grupo que consiste en productos biológicos anti-EGFR cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, los antimetabolitos 5-fluorouracilo y pemetrexed, y los taxanos docetaxel y paclitaxel.
- 5
13. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se combinan con
- i) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) seleccionados del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, y
- 10
- ii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) comprenden:
- α) uno o más productos biológicos anti-EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, y
- 15
- β) uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en los antimetabolitos 5-fluorouracilo y pemetrexed, y/o del grupo que consiste en los taxanos docetaxel y paclitaxel.
14. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se administran a un paciente en una cantidad de 400 mg a 6000 mg por semana.
- 20
15. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se administran a un paciente en una cantidad de 1500 mg a 5000 mg por semana.
- 25
16. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se administran a un paciente en un esquema de administración de una vez por semana a cinco veces por semana que consta aproximadamente de 500 mg, o en un esquema de administración una vez por semana a tres veces por semana que consta aproximadamente de 2000 mg por administración.
17. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde
- ii) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (a) seleccionados del grupo que consiste en los agentes quimioterapéuticos que contienen platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino se administran al paciente en una cantidad de 100 a 1000 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas, y
- 30
- iiii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes (b) comprenden:
- 35
- α) uno o más productos biológicos anti-EGFR, seleccionados del grupo que consiste en cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab, administrados al paciente en una cantidad de 200 a 2000 mg, en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas, y opcionalmente
- 40
- β) uno o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en los antimetabolitos 5-fluorouracilo y pemetrexed y/o el grupo compuesto por los taxanos paclitaxel y docetaxel, administrados al paciente en una cantidad de 150 a 7500 mg en una o más porciones en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas.
18. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones 9 o 17, en donde el esquema de administración semanal se aplica de 1 a 52 veces sustancialmente sin pausa.
- 45
19. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones 10 o 18, en donde dicha administración al paciente en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas se repite de 1 a 12 veces sustancialmente sin pausa.

20. Ligando de integrinas específico para su uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde

a) el esquema de administración semanal con respecto al ligando específico de integrinas y

b) la administración al paciente en un periodo de tiempo de 2 a 4 semanas con respecto a

i) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes y/o

5 ii) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes,

se ejecutan en paralelo durante una o más semanas.

21. Ligando de integrinas específico que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer de colon y/o rectal, en donde el
10 ligando de integrinas específico se utiliza en combinación con

a) uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes según una de las reivindicaciones precedentes, y

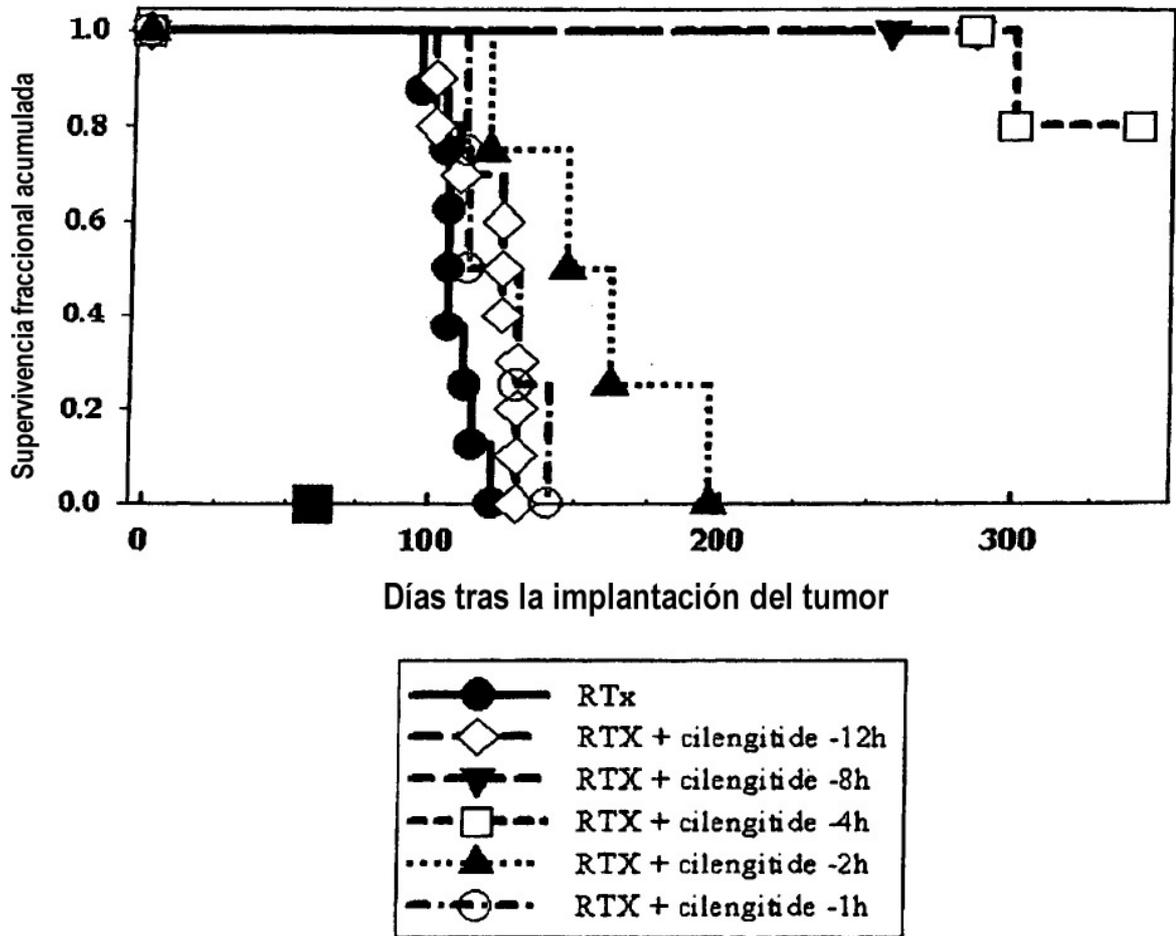
b) uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales según una de las reivindicaciones precedentes distintos de al menos un ligando específico de integrinas y uno o más agentes quimioterapéuticos alquilantes;

y radioterapia,

15 en donde el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra a un paciente en una cantidad de 800 mg a 7000 mg por semana.

Figura 1

Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de ratas desnudas que portan glioblastomas humanos ortotópicos derivados de U251.



Los cuadrados oscuros representan la supervivencia de los animales no irradiados.

Figura 2

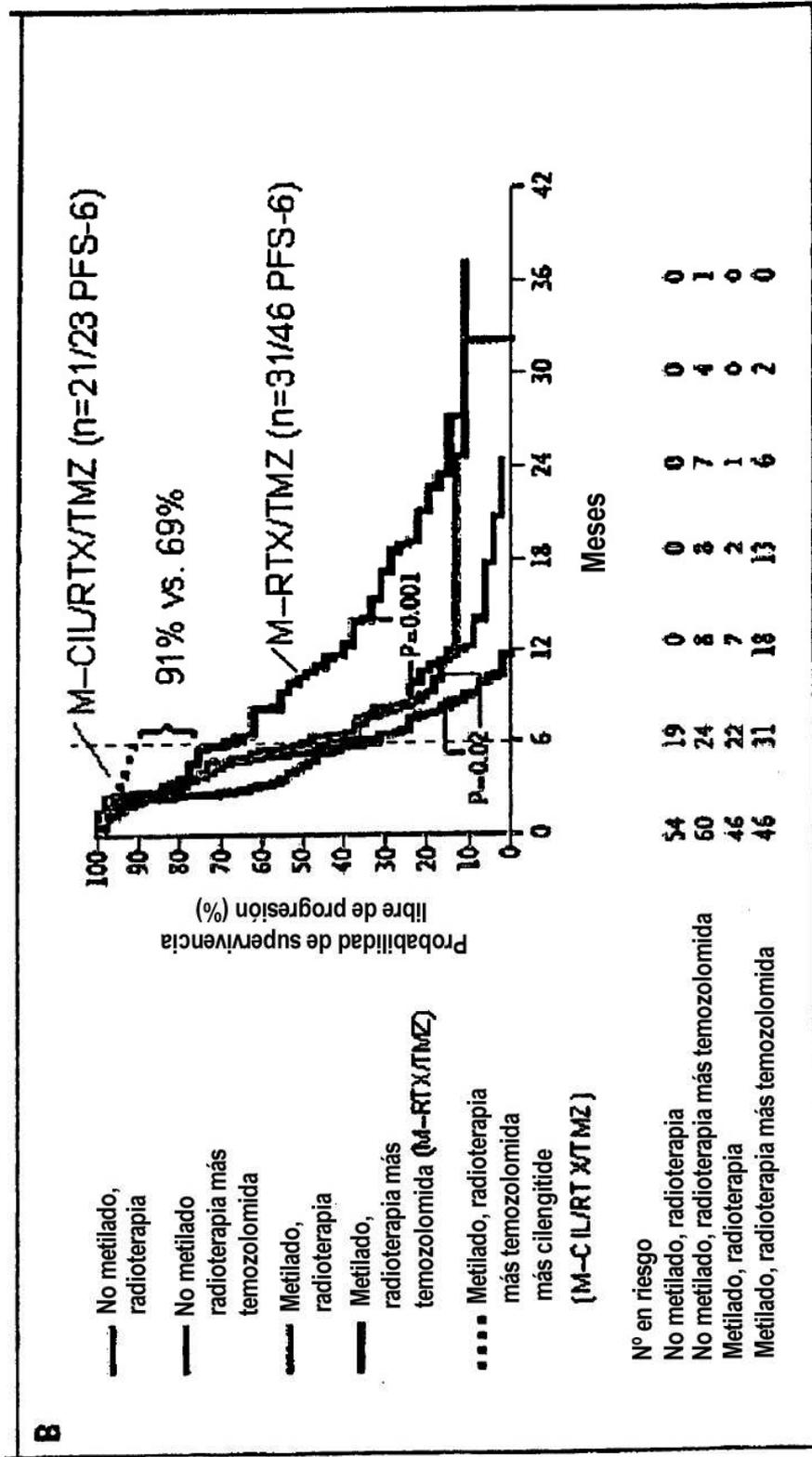
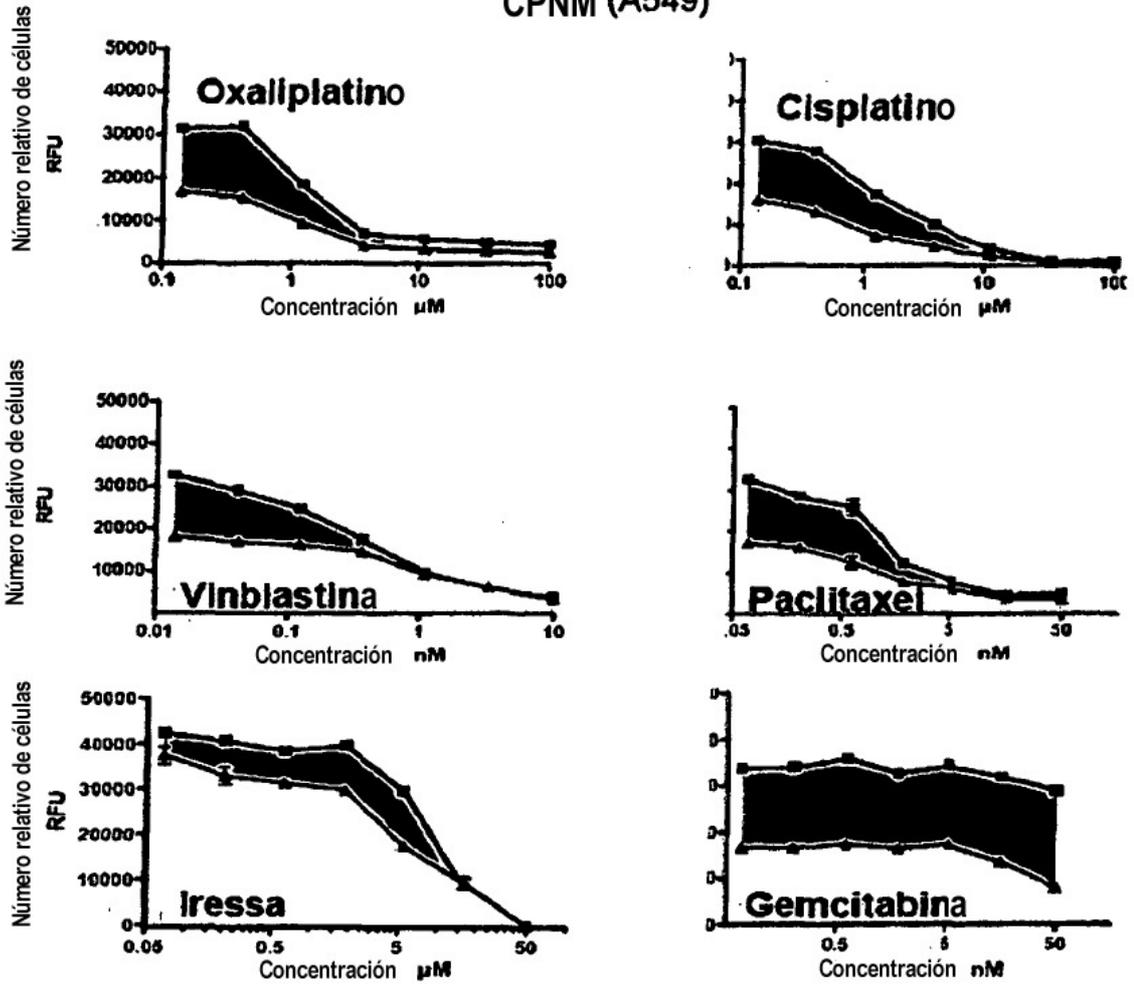


Figura 3

CPNM (A549)

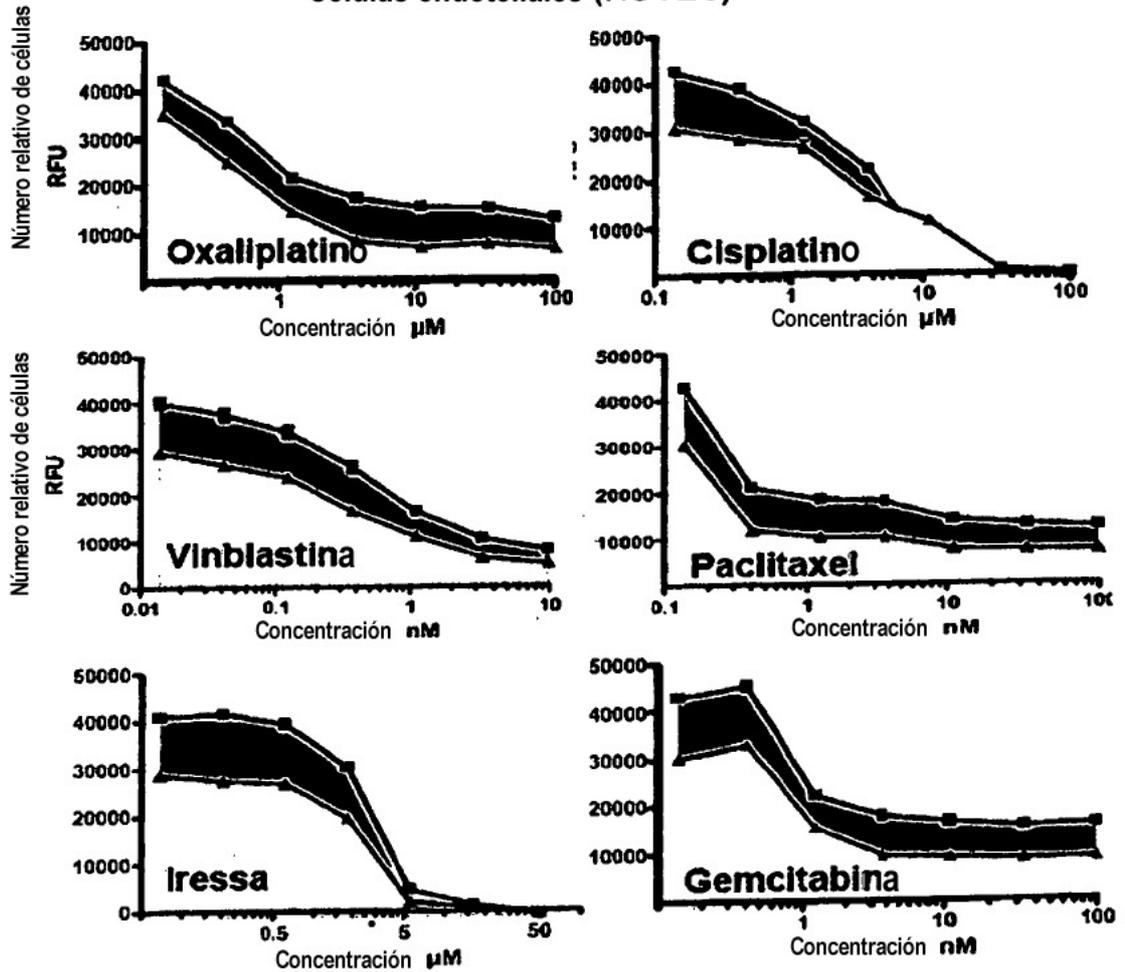


Cuadrados - Sólo quimioterapéutico

Triángulos - Quimioterapéutico más cilengitide 6 μM constante

Figura 4

Células endoteliales (HUVEC)



Cuadrados - Quimioterápico solo

Triángulos - Quimioterápico más cilengitide 0,2 uM constante