



ReFORMÚLaTE

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA EN ONCOLOGÍA:

“Experiencia con 5-Fluorouracilo”

Begoña Porta Oltra

*Servicio de Farmacia. Unidad de Farmacocinética y Farmacogenética Clínica.
Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia*

Índice:

- Características farmacocinéticas de 5-FU
- Evidencia científica y estrategias para el ajuste de dosis
- Implementación: técnica analítica y circuito
- Experiencia en la práctica clínica

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Características farmacocinéticas:

Elevada variabilidad interindividual, que **no se reduce** con la dosificación por SC --> no tiene en cuenta factores como: **edad, estadio, interacciones, genotipo, función orgánica, etc.**

Tabla. Valores medios (CV%) de **variabilidad interindividual** de **CI / AUC** para diferentes

Dose	Duration	N	Parameter	Mean (SD)	Range	CV%	Yr
4 g/m ²	120 h	119	CL (L/h/m ²)	109 (15)	39-267	41	2016
4 g/m ²	96 h	53	CL (L/h/m ²)	128 (51)	-	40	1998
2.4 g/m ²	46 h	589	CL (L/h/m ²)	117 (53)	-	45	2012
2.5 g/m ²	46 h	118	CL (L/h/m ²)	131 (38)	60-246	29	2012
2.4 g/m ²	46 h	356	CL (L/h/m ²)	118 (57)	35-2400	49	2011
2.4 g/m ²	46 h	48	CL (L/h/m ²)	104 ^a	71-240	-	2016
2.4 g/m ²	46 h	47	CL (L/h/m ²)	126 ^a	-	31	2014
1 g/m ² /day	CI	82	CL (L/h/m ²)	151 (41)	63-242	27	1992
1 g/m ² /day	CI	61	CL (L/h/m ²)	-	-	30	2015
1 g/m ² /day	Bolus+CI	38	AUC (mg/L·h/m ²)	9.1 (3.1)	3.9-16.4	34	2003
0.37-1.22 g/m ² /day	CI	380	CL (L/h/m ²)	181	29-739	-	1992
0.65-1 g/m ² /day	CI	30	CL (L/h)	237	-	44	2007
0.3 g/m ² /day	CI	58	FU ₅₀₆ C ₂₅ (ng/mL)	94 (25)	-	27	2001
0.3 g/m ² /day	CI	26	CL (L/h/m ²)	149 (75)	-	50	2002
1.5 g/m ²	8 h	90	Dose to AUC 20-25 mg·h/L (mg/m ²)	1790 (386)	900-3300	22	2008
1.3 g/m ²	8 h	81	CL (L/h/m ²)	134 (62)	29-296	46	1999
1.3 g/m ²	8 h	117	Dose to 2-3 mg/L (mg/m ²)	1803	950-3396	-	1998
0.5 g/m ²	20 min	14	AUC (mg/L·h)	-	-	52	1996
0.5 g/m ²	Bolus	14	AUC (mg/L·h)	-	-	19	1996
0.37 g/m ²	Bolus	115	CL (L/h/m ²)	51.5 (24.8)	-	48	2008
0.425 g/m ²	Bolus	181	CL (L/h)	79.2 (35.4)	-	45	2006
0.25 g/m ²	Bolus	185 ^b	CL (L/h/m ²)	65.7 (31.9)	-	49	2006
0.37 g/m ²	Bolus	80	CL (L/h/m ²)	56.3 (33.8)	-	60	2002
0.25 g/m ²	Bolus	20	CL (L/h/m ²)	54.6 (15.8)	-	29	2000

CV > 40% en
el aclaramiento (CI)



Variabilidad en la exposición
(AUC) a una dosis dada

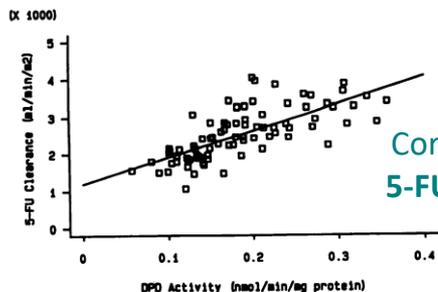
- Mayor aclaramiento de 5-FU en:**
- ✓ perfusiones continuas que en bolus
 - ✓ hombres 26% mayor a mujeres

Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT
 Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy
[Clin Pharmacol Ther. 2019; 105\(3\): 598-613](#)

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

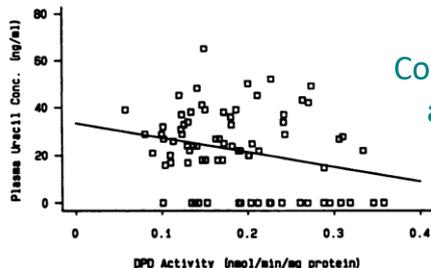
Características farmacocinéticas:

Fuente de variabilidad **interindividual** → Deficiencia actividad **DPYD** (polimorfismos gen DPD)



Correlación entre el aclaramiento de 5-FU y la actividad DPYD en linfocitos

Fig. 2. Linear correlation between DPD activity in lymphocytes and 5-FU systemic clearance [$n = 82$, $y = 7179.3$ (DPD activity, nmol/min/mg of protein) + 1187.4 ; $r = 0.716$; $P < 0.0001$].



Correlación entre **Cp** de 5-FU y la actividad DPYD en linfocitos

Fig. 3. Linear correlation between DPD activity in lymphocytes and plasma uracil concentrations [$n = 78$, $y = -61.1$ (DPD activity, nmol/min/mg of protein) + 33.6 ; $r = -0.260$; $P = 0.0215$]. Patients with a plasma uracil concentration below the limit of assay sensitivity (*i.e.*, < 10 ng/ml) were assigned a concentration of 0 ng/ml. *Conc.*, concentration.

Deficiencia de DPYD → ↑ semivida de 10-15 min a ≥ 160 min:
 ✓ 100 mutaciones conocidas gen DPD

	Frecuencia	Def. actividad
DPYD*2A	1,6%	Total
DPYD*13	0,2%	Total
DPYD D949V	0,7%	Parcial
DPYD IVS10	4,7%	Parcial

~7% europeos presentan al menos 1

Menor inactivación de 5-FU → Mayor riesgo de mielosupresión, toxicidad GI (diarrea y/o mucositis) y neurotoxicidad.

CPIC Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210-216.

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Características farmacocinéticas:

Moderada variabilidad intraindividual:

**CV 20-30 % en
el CI o AUC**

Tabla. Variabilidad (CV%) **intraindividual** de **CI / AUC** para diferentes esquemas

Dose	Duration	N	Parameter	CV%	Yr	Comment
1.5–2.6 g/m ² /day	CI	4	C _{ss}	14–22	2012	≥7 courses/subject
0.75–2.875 g/m ² /day	CI	9	CL	6.8	1991	+dipyridamole
1 g/m ² /day	CI	82	CL	3–24	1992	
1 g/m ² /day	CI	61	CL	19	2015	
0.3 g/m ² /day	CI	58	FU ₃₀₀ C _{ss}	20	2001	
0.5 g/m ²	20 min	14	AUC	32	1996	N=3/subject
0.5 g/m ²	Bolus	14	AUC	26	1996	N=3/subject

[Kline et al. Clin Colorectal Cancer. 2014 Jun;13\(2\):119-26](#)

**Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT
Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy**

[Clin Pharmacol Ther. 2019; 105\(3\): 598-613](#)

- ✓ **PK no lineal:** aumento no directamente proporcional de C_p al aumentar dosis
- ✓ Menor capacidad de **aclaramiento** a medida que aumenta el **número de ciclos**
- ✓ Factor importante de variabilidad: **toma de muestras**
 - **Tiempo de muestreo** (ritmo circadiano, estado estacionario)
 - **Tiempo hasta centrifugación** (inestabilidad)

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Evidencia científica: relación PK/PD

A Bayesian Method for Predicting 5-Fluorouracil Pharmacokinetic Parameters following Short-Term Infusion in Patients with Colorectal Cancer

Climente-Martí et al. *J Pharm Sci.* 2003;92(6):1155-65

Population pharmacokinetics of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients

Porta-Oltra et al. *J Oncol Pharm Practice.* 2004;10:155-67

Individual Fluorouracil Dose Adjustment in FOLFOX Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Body-Area-Surface Dosing: A Phase II, Proof-of-Concept Study

Olivier Capitain,^{1,2} Andrea Asevoaia,¹ Michele Boisdrón-Celle,¹
Anne-Lise Poirier,³ Alain Morel,¹ Erick Gamelin^{1,2}

Clinical Colorectal Cancer, Vol. xx, No. x, xxx © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.
Keywords: Drug monitoring, Efficacy, Fluorouracil, Personalized medicine, Toxicity

Personalized Dosing via Pharmacokinetic Monitoring of 5-Fluorouracil Might Reduce Toxicity in Early- or Late-Stage Colorectal Cancer Patients Treated With Infusional 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Regimens

Christina Leah B. Kline,¹ Angélique Schicchanto,¹ Junjia Zhu,² Cheryl Beachler,¹
Hassan Sheikh,¹ Harold A. Harvey,¹ Heath B. Mackley,^{1,3} Kevin McKenna,⁴
Kevin Staveley-O'Carroll,⁴ Lisa Poritz,⁴ Evangelos Messaris,⁴ David Stewart,⁴
Jeffrey Sivik,⁵ Wafik S. El-Deiry¹

Clinical Colorectal Cancer, Vol. 13, No. 2, 119-26 © 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.
Keywords: Chemotherapy, FOLFOX, 5-FU, OnDose, Personalized cancer therapy

Original Study

Individual Fluorouracil Dose Adjustment Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Dosage: Results of a Multicenter Randomized Trial of Patients With Metastatic Colorectal Cancer

Gamelin et al. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2099-105

The Oncologist

Academia-Pharma Intersect:
Gastrointestinal Cancer

Modeling the 5-Fluorouracil Area Under the Curve Versus Dose Relationship to Develop a Pharmacokinetic Dosing Algorithm for Colorectal Cancer Patients Receiving FOLFOX6

Rajesh R. Kaldate,^{*} Abhee Haregewoin,^{*} Charles E. Griek,^{*} Stephanie A. Hamilton,^{*}
Howard L. McLeod^{*}

Kaldate et al. *Oncologist.* 2012;17(3):296-302

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Is monitoring of plasma 5-fluorouracil levels in metastatic / advanced colorectal cancer clinically effective? A systematic review

Karoline Freeman¹, Mark P. Saunders², Olalekan A. Uthman¹, Sian Taylor-Phillips¹, Martin Connock^{1*}, Rachel Court¹, Tara Gurung¹, Paul Sutcliffe¹ and Aileen Clarke¹

Freeman et al. *BMC Cancer.* 2016;16:523



Author's Personal Copy

Current Trial Report

Prospective, Multicenter Study of 5-Fluorouracil Therapeutic Drug Monitoring in Metastatic Colorectal Cancer Treated in Routine Clinical Practice

Martin Wilhelm,¹ Lothar Mueller,² M. Craig Miller,³ Karin Link,⁴
Stefan Holdniedler,⁵ Thomas Bertsch,⁶ Volker Kunzmann,⁶ Oliver J. Stroetzer,⁸
Ingo Sutmänn,⁹ Jan Braes,¹⁰ Josef Birkmann,¹¹ Max Roesler,¹² Berta Moritz,¹¹
Stefanie Kraff,¹³ Salvatore J. Salomone,³ Ulrich Jäkel¹²

Clinical Colorectal Cancer, Vol. 15, No. 4, 381-8 © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.
Keywords: Colorectal cancer, Dosing, 5-FU, Therapeutic drug monitoring



HHS Public Access

Author manuscript
Clin Pharmacol Ther. Author manuscript; available in PMC 2020 March 01.

Published in final edited form as:
Clin Pharmacol Ther. 2019 March ; 105(3): 598-613. doi:10.1002/cpt.1124.

Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy

Jan H. Beumer,^{1,2,3} Edward Chu^{1,3}, Carmen Allegra⁴, Yusuke Tanigawara⁵, Gerard Milano⁶,
Robert Diasio^{7,8}, Tae Won Kim⁹, Ron H. Mathijssen¹⁰, Li Zhang¹¹, Dirk Arnold¹², Katsuki Muneoka¹³, Narikazu Boku¹⁴, and Markus Joergers¹⁵

MEDICAL
SCIENCE
MONITOR

Received: 2020.10.27
Accepted: 2021.03.15
Available online: 2021.04.14
Published: 2021.07.31

CLINICAL RESEARCH

e-ISSN 1643-3750
© Med Sci Monit, 2021; 27: e929474
DOI: 10.12659/MSM.929474

Clinical Benefit of Therapeutic Drug Monitoring in Colorectal Cancer Patients Who Received Fluorouracil-Based Chemotherapy

Evidencia científica: TDM para optimizar el ratio riesgo/beneficio de 5-FU

	Enfermedad	Régimen	N	Parámetro PK	Efecto TDM	Toxicidad	Efecto TDM	Actividad	Efecto TDM
3 estudios comparativos	Gamelin, E. et al.	mCRC	208	AUC20-24	8→94%	G≥3 diarrea	18→4%	ORR	18→34%*
		Semanal	Random	Dose targeting AUC 20-24	1.8 (3.9) g/m2 rango 0.77-3.3	G≥3 mucositis	2→2%	2-Y OS	30→41%
		Sólo 1 randomizado				G≥3 Síndrome mano-pie	7→11%	OS	16→22 meses
3 estudios comparativos	Capitain, O. et al.	mCRC	157	Dose targeting AUC 20-24	2.8 (0.5) g/m2 rango 1.5-3.5	G≥3 diarrea	12→1.7%	ORR	46→70%
		FOLFOX6 (2.5 g/m2)	No random			G≥3 mucositis	15→0.8%	PFS	10→16 meses
						G≥3 neutropenia	25→18%	OS	22→28 meses
3 estudios comparativos	Kline, C.L. et al.	CRC	49 st.IV 35 St. II/III No random	Dose targeting AUC 20-24		G≥3 totales (IV)	37→37%	PFS (IV)	10→14 meses
		FOLFOX6/ FOLFIRI				G≥3 totales (II/III)	69→32%*	PFS (II/III)	18→NA meses*
						G≥3 diarrea (II/III)	50→16%		
1 solo brazo	Gamelin, E. et al.	mCRC	152	Dose targeting AUC 16-24	1.8 (3.9) g/m2 rango 0.95-3.7	G≥3 diarrea	7%	ORR	43%
		Semanal	Un brazo			G≥3 mucositis	2.6%	PFS	11 meses
						G≥3 Síndrome mano-pie	5%	OS	19 meses
1 solo brazo	Gamelin, E. et al.	mCRC	81	Ciclo 1→TDM AUC CV%	63→7%				
		Semanal	Un brazo						
1 solo brazo	Saam, J., et al	CRC	356	AUC 20-24	21→37%				
		FOLFOX6/ FOLFIRI	Un brazo						
1 solo brazo	Patel, J.N. et al.	mCRC	70	AUC 20-25	28→47%*				
		FOLFOX6±bevacizumab	Un brazo						
1 solo brazo	Wilhelm, M. et al.	mCRC	75	AUC 20-30	34→57%*	G≥3 diarrea	5%		
		FOLFOX6, FUFOX, AIO	Un brazo						
1 solo brazo	Denda, T. et al.	mCRC	48	AUC 20-30	60→100%	G≥3 diarrea	38%	ORR	48%
		FOLFOX7+bevacizumab	Un brazo						

Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy
[Clin Pharmacol Ther. 2019; 105\(3\): 598-613](#)

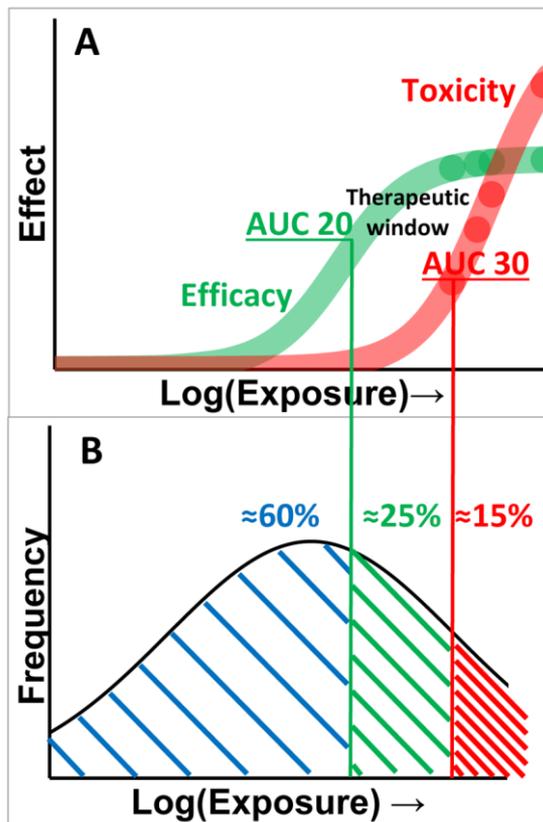
Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy

Intervalo: más estudios con 20-24, pero proponen 20-30

Menor toxicidad en grupo PK (solo uno ofrece valor p)

1 estudio con ORR significativa y 1 estudio con SLP significativa

Evidencia científica:



Representación esquemática (gráfica A) de la **relación entre la exposición-respuesta efectividad** (línea verde) y **exposición-toxicidad** (línea roja) de 5-FU (AUC≈20-30 mg·h/L).

Se muestra (gráfica B) la **distribución de pacientes de acuerdo con los valores de AUC** alcanzados tras dosificar utilizando la **Superficie Corporal** (criterio convencional).

$$\text{Log (exposure)} = \text{Log (AUC)}$$

**Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT
Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy**

[*Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105\(3\): 598-613](#)

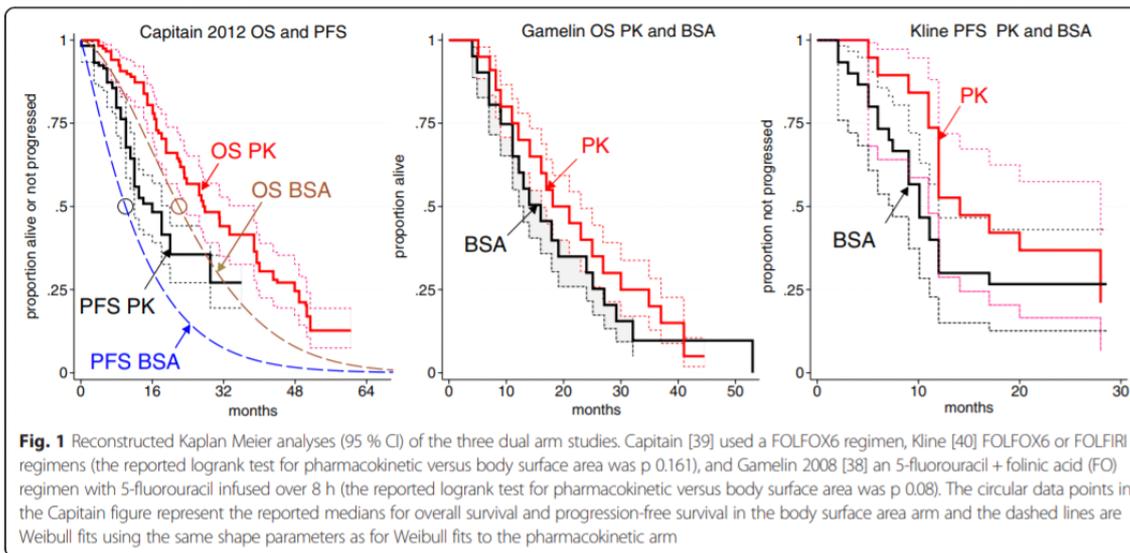
Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Evidencia científica:

Revisiones sistemáticas

Resultados de los tres estudios comparativos:

FOLFOX6, 5FU+FA y FOLFOX6/FOLFIRI



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Is monitoring of plasma 5-fluorouracil levels in metastatic / advanced colorectal cancer clinically effective? A systematic review



Karoline Freeman¹, Mark P. Saunders², Olalekan A. Uthman¹, Sian Taylor-Phillips¹, Martin Connock¹, Rachel Court¹, Tara Gurung¹, Paul Sutcliffe¹ and Aileen Clarke¹

Freeman et al. BMC Cancer. 2016;16:523

Beneficio clínico TDM: Eficacia

- ✓ Supervivencia Global (OS)
- ✓ Supervivencia Libre de progresión (PFS)
- ✓ ↑ Conc. de 5FU intratumor efectivas y que previenen pérdida de respuesta

Evidencia científica: Revisiones sistemáticas

Resultados de Gamelin et al: 5FU+FA

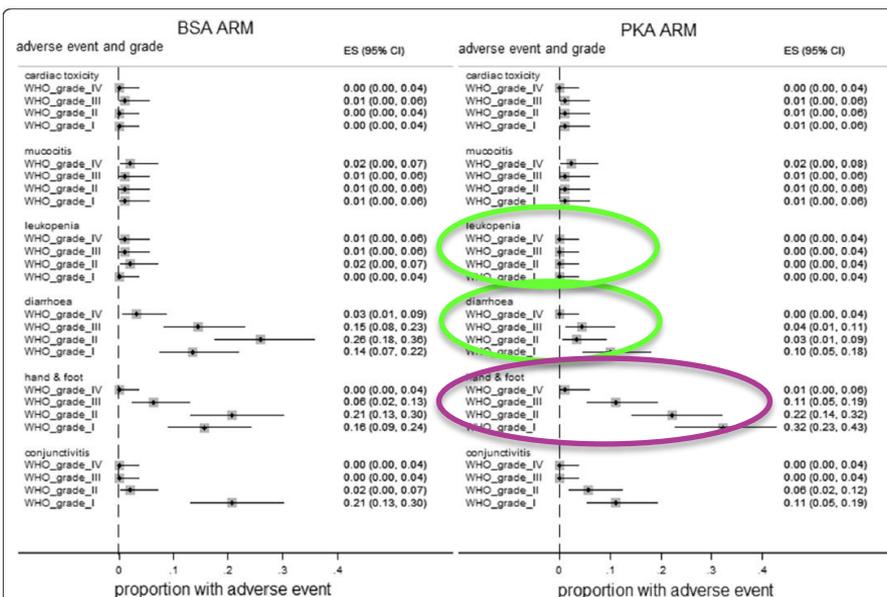


Fig. 2 The incidence of various grades of adverse events in the BSA and PKA arms of Gamelin et al. [38]. The graph shows the proportion (95% CI) of patients experiencing adverse events in the BSA and PKA arms during treatment with a 5-fluorouracil + folinic acid (FA) regimen in which 5-fluorouracil is infused over 8 h

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Is monitoring of plasma 5-fluorouracil levels in metastatic / advanced colorectal cancer clinically effective? A systematic review



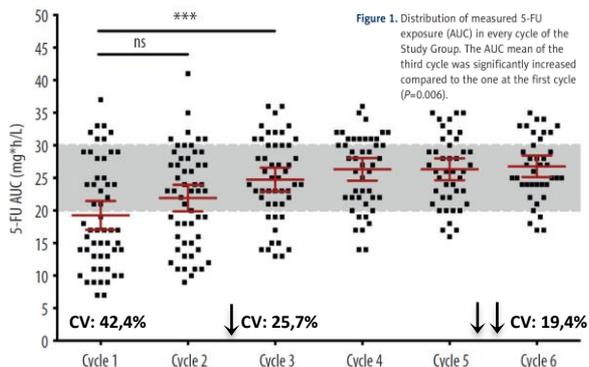
Karoline Freeman¹, Mark P. Saunders², Olalekan A. Uthman¹, Sian Taylor-Phillips¹, Martin Connock^{1*}, Rachel Court¹, Tara Gurung¹, Paul Sutcliffe¹ and Aileen Clarke¹

Freeman et al. BMC Cancer. 2016;16:523

Beneficio clínico TDM: Toxicidad

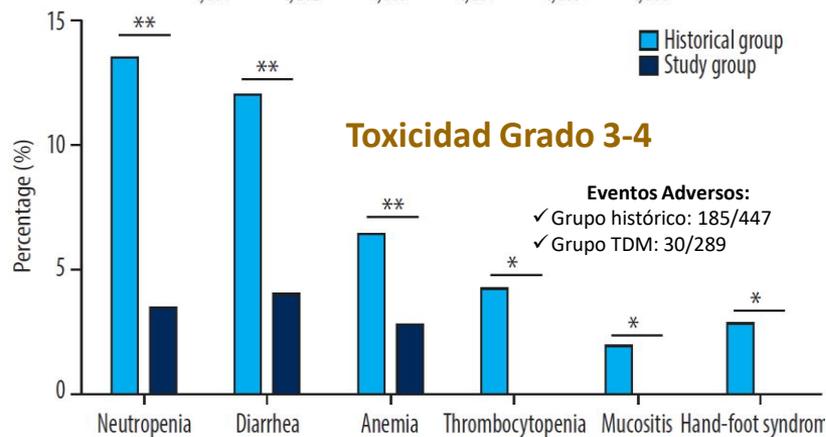
- ✓ Gamelin 2008 (5FU (8h) +FA) → Figura
- ✓ Captain 2012 (FOLFOX6) → ↓ diarrea, mucositis y neutropenia GIII-IV (mano-pie: SD)
- ✓ Kline 2014 (FOLFOX6 / FOLFIRI) → toxicidad similar pero más tardía

Evidencia científica:



- **FOLFOX4, mFOLFOX6 y FOLFIRI**
- **Grupo control (histórico; n= 153) y grupo estudio (TDM; n= 54)**

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
N	54	54	50	47	44	40
AUC ≤19	32 57.4%	22 40.7%	11 22.0%	7 14.9%	4 9.1%	4 10.0%
AUC 20-29	16 29.6%	23 42.6%	24 48.0%	22 46.8%	28 63.6%	24 60.0%
AUC ≥30	7 13.0%	9 16.7%	15 30.0%	18 38.3%	12 27.3%	12 30.0%



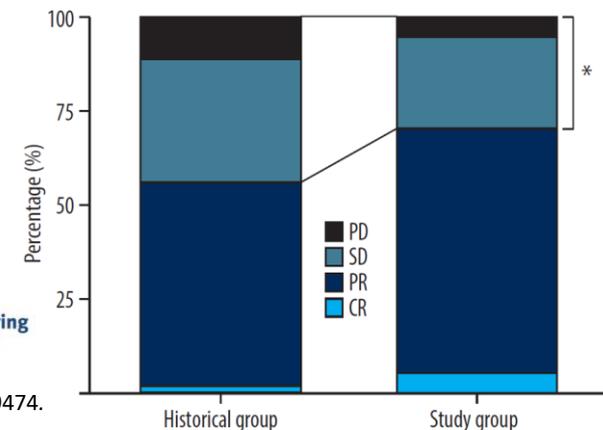
Objetivo terapéutico:
20-30 mg*h/L

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Clinical Benefit of Therapeutic Drug Monitoring in Colorectal Cancer Patients Who Received Fluorouracil-Based Chemotherapy

Xhou et al. Med Sci Monit. 2021;27:e929474.

Efectividad



Estrategias de ajuste de dosis:

Algoritmo de Gamelin et al.

AUC: 20-24 mg.h/L

Table 1. FU Dose Adjustment as a Function of FU Plasma Levels Recorded During the Previous Cycle of Treatment

In the Absence of Toxicity

FU Plasma Concentration ($\mu\text{g/L}$)	AUC ($\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$)	FU Dose Adjustment (\pm % of previous dose)	In the Presence of Toxicity*
< 500	< 4	+70	Grade II toxicity: dose decreased by 200 mg Grade III toxicity: 1 week break, then dose decreased by 300 mg
500-1,000	4 to < 8	+50	
1,000-1,200	8 to < 10	+40	
1,200-1,500	10 to < 12	+30	
1,500-1,800	12 to < 15	+20	
1,800-2,200	15 to < 18	+10	
2,200-2,500	18 to < 20	+5	
2,500-3,000	20 to < 24	Unchanged	
3,000-3,500	24 to < 28	-5	
3,500-3,700	28 to < 31	-10	
> 3,700	> 31	-15	

Abbreviations: FU, fluorouracil; AUC, area under the curve.
 *Using the WHO grade scale.

Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 1;26(13):2099-105.

En ausencia de toxicidad Grado 3-4

Algoritmo de Kaldate et al.

AUC: 20-30 mg.h/L

Table 5. Proposed dose adjustment algorithm

AUC ($\text{mg}\cdot\text{h/L}$) from previous cycle	Change in dose (mg/m^2)
≥ 40	↓ 727
37-39	↓ 582
34-36	↓ 436
31-33	↓ 291
20-30	No change needed
17-19	↑ 291
14-16	↑ 436
11-13	↑ 582
8-10	↑ 727

Kaldate RR. Modeling the 5 fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. *Oncologist.* 2012;17(3):296-302.

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Estrategias de ajuste de dosis: variación dosis 30-150 %

AIO: 5FU (8h)+FA (mCCR; n: 208)		FOLFOX6 (mCCR; revisión)		FOLFOX6 (mCCR 118 y CCR 67; n: 187)		AIO, FUFOX, FOLFOX6 (mCCR; n: 75)		Beva-FOLFOX7 (mCCR; n:48)	
Gamelin, 2008 [11]		Wasif, 2009 [12]		Kaldate, 2012 [13]		Wilhelm, 2016 ¹⁴		Denda, 2016 ¹⁵	
AUC	Adjustment range (%)	AUC	Adjustment range (%)	AUC	Adjustment range (%)	AUC	Adjustment range (%)	AUC	Adjustment range (%)
<4	70	<5	150	<8	30	<8	Repeat the original dose; if the AUC is <8 again, increase dose by 30%	<8	30
4-8	50	5-10	100	8-13	24	8-13	25	8-13	25
8-10	40	10-15	25	14-16	18	14-16	20	14-16	20
10-12	30	15-20	15	17-19	12	17-19	10	17-19	10
12-15	20	20-25	0	20-30	0	20-29	0	20-30	0
15-18	10	25-30	-10	30-33	-12	30-33	-10	30-33	-10
18-20	5	30-35	-15	34-36	-18	34-36	-20	34-36	-20
20-24	0	35-40	-20	37-39	-24	37-39	-25	37-39	-25
24-48	-5	-	-	≥40	-30	≥40	-30	≥40	-30
28-31	-10	-	-	-	-	-	-	-	-
>31	-15	-	-	-	-	-	-	-	-



Xhou et al. Med Sci Monit. 2021;27:e929474.

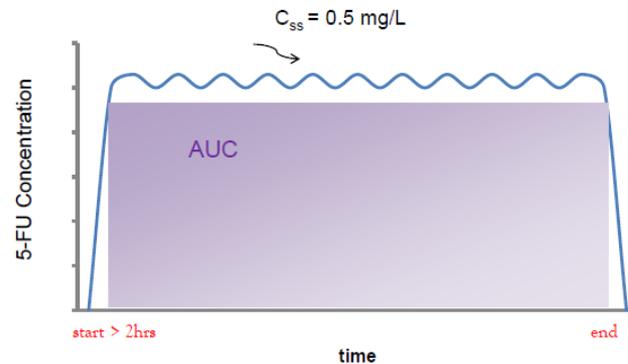
Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Implementación: estimación del AUC

5FU perfusión continua de 44 - 48 horas

The Clinically Important Pharmacokinetic Parameter for 5-FU is Area Under the Concentration Time Curve: AUC

$$\text{AUC} = 0.5 \text{ mg/L} \times 24 \text{ h} = 12 \text{ mg}^*\text{h/L}$$



Simple Calculation from One Blood Sample

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Implementación: tiempo de muestreo



EC : **mínimo 18h** tras el inicio de la infusión ($t_{1/2}$: 10-15 min → estado estacionario: 1 hora)
Protocolos para TDM: **día 2 de una infusión de 48 horas.**



Se recomienda evitar:

- Extracción cuando el infusor ya está **vacío**.
- Extracción cuando se estima que faltan **menos de 30 minutos para finalizar** la infusión.

- Se recomienda realizar la extracción en el **mismo momento del día** en las sucesivas determinaciones.
- Extraer la sangre de una **vena periférica** alejada.
- 5-FU es inestable en sangre entera por lo que se debe **conservar en nevera y centrifugar la sangre lo más pronto posible** → También pueden emplearse **inhibidores de DPD** (añadir y no refrigerar).

Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT
Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy

[Clin Pharmacol Ther. 2019; 105\(3\): 598-613](#)

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

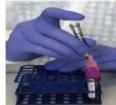
Implementación: degradación de 5-FU

MY5-FU SAMPLE STABILIZATION CHEMICAL STABILIZER

To prevent preanalytical degradation of 5-FU use the Sample Stabilizer

5-FU is unstable in whole blood and will degrade ~60% in 6 hours at room temperature

- Inject the collection tube with the sample stabilizer **immediately after** the draw
 - Stabilizer is available as:
 - A multi-use vial, enough to stabilize 100 samples
 - user must supply and fill syringe
 - A Kit containing 20 prefilled syringes



Once the stabilizer is added to the sample, whole blood must be processed to plasma within 24 hours of draw

My5-FU

MY5-FU SAMPLE STABILIZER MODE OF ACTION

- The Sample Stabilizer contains the DPD inhibitor gimeracil
- Samples with gimeracil can be stored at room temperature for up to 24 hours

5-FU in whole blood with and without gimeracil:
% change in concentration at different time points

	6 H	12 H	24 H	28 H
With Stabilizer 4°C	15 %	7 %	19 %	8 %
With Stabilizer RT	5 %	-2 %	6 %	1 %
WithOUT Stabilizer	-59 %	-82 %	-95 %	-95 %

Why is there a change at 4°C?

Inhibición de la xantina oxidasa que degrada hipoxantina (interferencia analítica)

PRETRATAMIENTO: Hospital de Día / UH: tras la extracción (de una vía periférica distinta al infusor) se debe inyectar 0,1 mL de estabilizador a la sangre completa e invertir suavemente el tubo 3 veces.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA:

- Sangre:** Conservar sangre completa a **temperatura ambiente** y centrifugar antes de 24 horas desde la extracción.
- Plasma:** Conservar el plasma a **temperatura ambiente** o a 2-8° C hasta 1 semana antes del análisis o **refrigerar** ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) si se tiene que conservar para un periodo más largo.

CENTRIFUGACIÓN: 3500 r.p.m. durante 10 minutos.

AUTOANALIZADOR: ARCHITECT _ c4000 ABBOTT LABORATORIES.

TECNOLOGÍA: Inmunoensayo de aglutinación de nanoparticulas.



Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU



65 CONGRESO NACIONAL 20-22 OCTUBRE 2020



MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE 5-FLUOROURACILO EN PACIENTES CON CÁNCER COLORECTAL: COMPARACIÓN ENTRE DOS TÉCNICAS ANALÍTICAS

Martínez Gómez M.A, Sánchez González J.L, Moratalla Martínez A, Porta Oltra B, Climente Martí M.
Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO).
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.



OBJETIVO

Comparar dos técnicas analíticas, **inmunoensayo de aglutinación de nanopartículas** y cromatografía líquida de alta resolución, para la determinación plasmática de 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorectal.

MATERIAL Y MÉTODOS

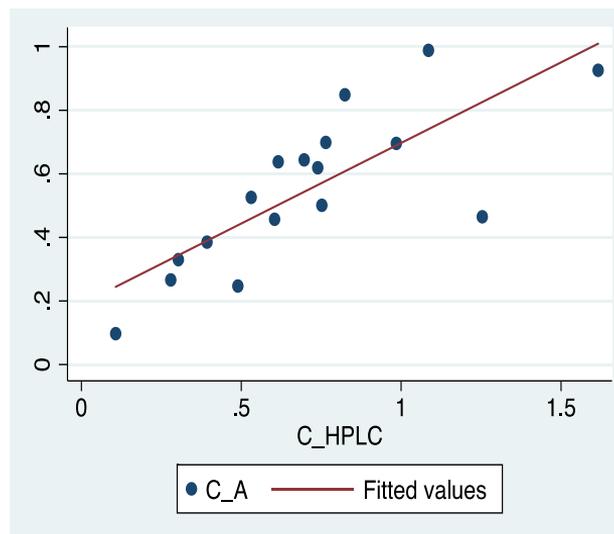
- ❖ **Estudio:** observacional prospectivo de 5 meses (septiembre 2019-febrero 2020).
- ❖ **Población:** 15 pacientes en tratamiento con 5-fluorouracilo (Fluorouracilo Accord® 50mg/ml solución inyectable) en esquemas FOLFOX/FOLFIRI
- ❖ **Muestras:**
 - > 17 muestras extraídas de una vía periférica distinta a la de administración.
 - > Extracción: día 2 del ciclo, 2-4h antes de finalizar la perfusión continua.
 - Tubo EDTA: 5 ml sangre + 0,1 ml de estabilizador (Saladax Biomedical)
 - > Conservación: plasma 1 semana a 2-8°C o 1 mes a -20°C.

- ❖ **Análisis estadístico:**
 - > **Comparación de medias** (Stata 13.1):
 - Prueba t-student.
 - > **Comparación de técnicas** (MedCalc 19.2.):
 - Coeficiente de correlación intraclase (CCI);
 - Análisis de Bland-Altman;
 - Regresión Passing-Bablok con coeficiente de correlación de Spearman (ρ); referencia HPLC

RESULTADOS

- > **Concentración media de 5-fluorouracilo** (C_{media}):
 - **Inmunoensayo:** 0,55mg/l (IC95%: 0,42 a 0,68)
 - **HPLC:** 0,71mg/l (IC95%: 0,51 a 0,90); $p=0,077$
- > **CCI:** 0,83 (IC95%: 0,54 a 0,94); concordancia entre técnicas casi perfecta (criterios Landis y Koch)
- > **Análisis de Bland-Altman:**
 - Diferencia entre C_{media} , 0,16 (IC95%: 0,04 a 0,28; min -0,31 y max 0,63).
- > **Passing-Bablok:**
 - Origen: 0,04 (IC95%: -0,07 a 0,21);
 - Pendiente: 0,80 (IC95%: 0,45 a 1,01);
 - Ausencia de diferencias sistemáticas y proporcionales
- > **ρ (rho):** correlación fuerte entre las técnicas (0,82; IC95%: 0,57 a 0,93; $p<0,0001$).

Implementación: comparación HPLC frente a Inmunoensayo



Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Implementación: Circuito

Pacientes candidatos

Pacientes con **CCR** que inician tratamiento con **FOLFOX6 o FOLFIRI**

Tiempo extracción muestra



!!
A las **16:00h** del **día 2** de la infusión (24 horas)

Determinación en Farmacia



Técnica analítica Saladax Biomedical® Architect c4000®

Informe FCC disponible antes del siguiente ciclo

Intervalo terapéutico: 20 – 30 mg·h/L
*Considerar 20 – 24 mg·h/L en determinados pacientes: p.ej. pacientes mayores, con peor *PS* o que experimenten toxicidad importante.

- ✓ **Monitorización 5FU: CCR ciclo 1 FOLFOX6 o FOLFIRI**
- ✓ **Inicio** de infusor 5FU (44 horas): a las **16 horas** del día 1
- ✓ **Solicitud** de monitorización: **Orion Clinic**
- ✓ **Extracción:** a las **16 horas** del **día 2** (24 horas post-inicio o 4 horas pre-finalización ± 1 hora)
 - ❖ **Estabilizador:** Kit extracción 5-FU
 - ❖ Enviar a **Unidad de Farmacocinética Clínica:** muestra y jeringa vacía (bolsa Kit), Tª ambiente

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Implementación: Información al paciente



Unidad de Oncología
Hospital de Día
Telf. 963 188 970
Servicio de Farmacia



El 5-fluorouracilo (5-FU)

La monitorización de tu tratamiento

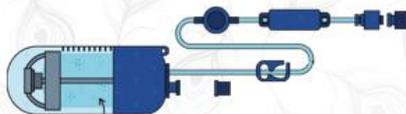
¿Qué es el 5-FU?

El 5-fluorouracilo es un medicamento que se usa en combinación con otros fármacos para el tratamiento del cáncer.

¿Cómo se usa el 5-FU?

El 5-FU se administra con un dispositivo, el **infusor**, que va liberando un pequeño volumen continuamente durante **dos días**, durante los cuales estarás en casa. Cuando acaba, se te retira en el hospital o centro de salud.

INFUSOR ELASTOMÉRICO




El 5-fluorouracilo (5-FU) DOCTOR PESET

La monitorización de tu tratamiento

¿Qué es el 5-FU?
El 5-fluorouracilo es un medicamento que se usa en combinación con otros fármacos para el tratamiento del cáncer.

¿Cómo se usa el 5-FU?
El 5-FU se administra con un dispositivo, el **infusor**, que va liberando un pequeño volumen continuamente durante **dos días**, durante los cuales estarás en casa. Cuando acaba, se te retira en el hospital o centro de salud.

¿Qué son los niveles y para qué sirven?
La monitorización de niveles plasmáticos permite medir la cantidad de medicamento que hay en la sangre en un determinado momento. Los niveles de 5-FU permiten evaluar el progreso de tu tratamiento y así mejorar la respuesta y evitar efectos no deseados.

¿Cuándo tengo que venir a que me midan los niveles y en qué consiste?
El momento idóneo para medir los niveles de 5-FU es a partir de las **24 horas** del inicio del infusor, por lo que tendrás que acudir al Hospital de Día la tarde del día siguiente tras su colocación. Se toma una muestra de sangre en el primer ciclo que se analiza para ajustar la dosis de 5-FU en los próximos ciclos. Si es necesario el médico solicitará una nueva monitorización. En ese caso, te avisará el personal del Hospital de Día.



¿Qué son los niveles y para qué sirven?

La monitorización de niveles plasmáticos permite medir la cantidad de medicamento que hay en la sangre en un determinado momento.



Los niveles de 5-FU permiten evaluar el progreso de tu tratamiento y así mejorar la respuesta y evitar efectos no deseados.

¿Cuándo tengo que venir a que me midan los niveles y en qué consiste?

El momento idóneo para medir los niveles de 5-FU es a partir de las 24 horas del inicio del infusor, por lo que tendrás que acudir al Hospital de Día la tarde del día siguiente tras su colocación.



24 horas



Se toma una **muestra de sangre** en el **primer ciclo** que se analiza para **ajustar** la dosis de 5-FU en los próximos ciclos. Si es necesario el médico solicitará una nueva monitorización. En ese caso, te avisará el personal del Hospital de Día.

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

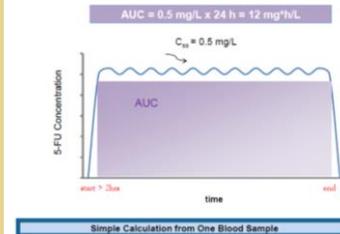
Experiencia en la práctica clínica: Informe Farmacoterapéutico

- ❖ La concentración plasmática de 5-FU (24 horas post-inicio) es de **0,385 mg/L**. Se ha estimado un **AUC de 16,9 mg·h/L** que se sitúa por debajo del intervalo terapéutico establecido en paciente con **CCRM** que reciben FOLFOX6 / FOLFIRI (**20-30 mg·h/L**; *Kaldate et al. Oncologist. 2012;17(3):296-302*).

$$AUC = C_{ss} * 44 = 0,385 * 44 = 16,9 \text{ mg·h/L}$$

Se recomienda valorar en función de la toxicidad presentada durante el primer ciclo modificar la actual pauta posológica de 5-FU esquema **mFOLFOX6_FOLINATO_2016** a bolus 320 mg/m² + 2211 mg/m² en perfusión continua 44h para obtener un AUC estimado alrededor de 23 mg·h/L (aumentar de **80 a 90%** de dosis esquema; incremento de 291 mg/m² de acuerdo con *Kaldate et al*).

En caso de aumentar la dosis repetir nueva monitorización de 5-FU en el siguiente ciclo (ciclo 2; a las 24 horas post-inicio o alternativamente 4 horas pre-finalización infusión continua ± 1 hora).

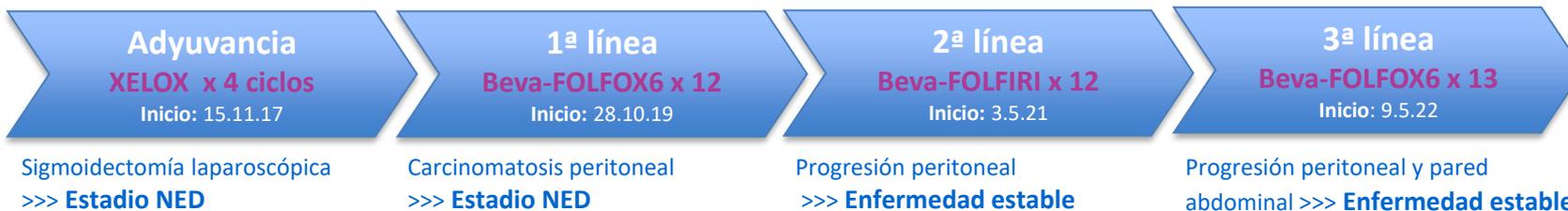


- ❖ Aunque existe evidencia muy limitada a la hora de establecer concentraciones plasmáticas óptimas de 5-FU en determinados tipos de cáncer como son el **adenocarcinoma de páncreas**, en este contexto puede ser válido proponer los algoritmos y concentraciones plasmáticas objetivo planteadas por los estudios de *Kaldate et al.* sobre todo en infusiones de 5-FU de larga duración (46 horas).

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Experiencia en la práctica clínica:

❖ Varón, 75 años, HTA, dislipemia ❖ Diagnóstico: Adenocarcinoma de Sigma T3N1M0 G1. KRAS mutado ❖ Polimorfismo DPYD: SD

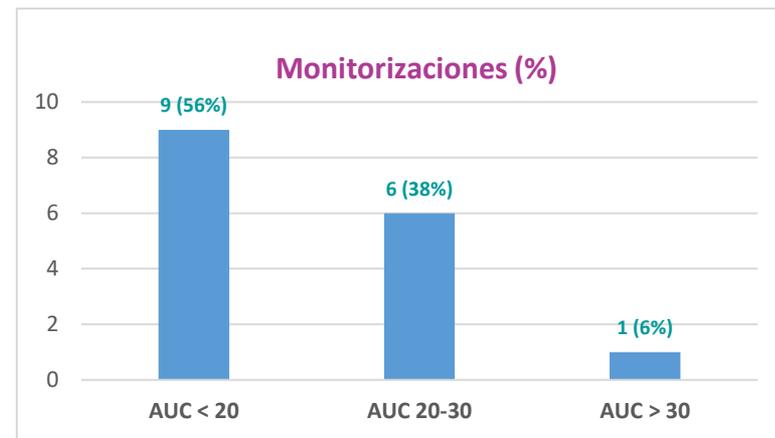


AUC, dosis 5FU y toxicidad:

	Ciclo 1	Ciclo 6	Ciclo 12	Ciclo 1	Ciclo 6	Ciclo 13	Ciclo 1	Ciclo 6	Ciclo 12
AUC 5FU	Ciclo 2: 40 h post-dosis → AUC:20,1	no PK (AUC)							
% Dosis 5FU (Irinó / Oxali)	85 (85)	85 (85)	85 (85)	80 (80)	80 (80)	80 (80)	100 (100)	100 (-)	100 (-)
Toxicidad	Diarrea G1 Mucositis G1 Astenia G1 Disfonia G1, PS0	Tox. Neurológica (frío) Náuseas y vómitos G1	Asintomático PS0	HTA G1 Disfonia G1 Mucositis G1 PS1	HTA G1 Astenia G1	Diarrea G0 Vómitos G0 BEG PS1	Se suspende Oxaliplatino (ciclo 3) por reacción infusional Sin tox. neurológica residual PS1		HTA G1 Disfonia G1 Astenia G1 Mucositis G1 PS1

Experiencia en la práctica clínica: resultados HU Peset

- ❖ **Inicio TDM: 2019 - 2021**
- ❖ **Pacientes: CCR (12), páncreas (2), ampuloma (1)**
- ❖ **Edad: 68 (mín: 48; máx: 86) años**
- ❖ **Esquemas: FOLFIRI (2), FOLFOX6 (10), FOLFOX4 (1), FOLFIRINOX (2)**
 → ± Bevacizumab
- ❖ **Línea de tratamiento:**
 - ✓ **Adyuvante (2)**
 - ✓ **Avanzado o metastásico: 1ª línea (12), 2ª línea (1)**
- ❖ **Monitorizaciones: 16 → ciclo 1 (13), ciclo 2 (3)**

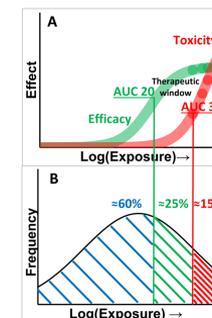


Dosis inicial ciclo 1 → 70-85% (8 de 16)

	AUC < 20	AUC 20-30	AUC > 30
n	9	6	1
Mediana	13,2	24,9	30,8
Min-Max	7,7-19,1	20,1-28,1	-

DPYD → nativo (7), SD (8)

Recomendación → ↑ dosis 10-15% (6 de 16)



Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU

Conclusiones:

- **Recomendación fuerte** de la **TDM** de 5-fluorouracilo (infusión 48h) en **CCR** para reducir toxicidades graves y aumentar tasas de respuesta (intervalo: *20-30 mg·h/L*)
- **Importancia de la elección de la estrategia de ajuste de dosis o algoritmo** → validado para diagnóstico, tipo y esquemas de tratamiento (variaciones dosis 30-150%)
- **Método de inmunoensayo** rápido, sencillo y fiable
- Limitaciones en el **circuito asistencial: toma de muestra** → colaboración profesionales y paciente
- Nuestra experiencia → **Oportunidades de mejora:**
 - ✓ **Efectividad:** aumento de dosis → 100%
 - ✓ **Seguridad:** prevención de toxicidad
 - ✓ **TDM:** ciclos sucesivos (ciclos 1 y 3)

Monitorización Farmacocinética en Oncología: Experiencia con 5-FU



Gracias por su atención
Gràcies per la seva atenció
Eskerrik asko zure arretagatik
Grazas pola súa atención

