

My5-FU

5-Fluorouracil (My5-FU™) Assay Análisis de 5-Fluorouracilo (My5-FU™)

Atención al cliente:




Teléfono: +1 (610) 419-6731

Fax: +1 (484) 547-0590

Correo electrónico: Techsupport@saladax.com

MyCareTests.com

Clave de los símbolos utilizados

IVD	Dispositivo para diagnóstico <i>in vitro</i>		Consulte el modo de empleo
REF	Número de catálogo		Usar antes de
LOT	Código de lote		Limitación de temperatura
	Fabricante	 (N) x	Invertir lentamente los reactivos (R1 y R2) N veces antes de su uso
R1	Reactivo 1	R2	Reactivo 2
CH REP	Representante autorizado en Suiza	CE	Marcado CE
EC REP	Representante autorizado en la Unión Europea		


 Saladax Biomedical, Inc.
 116 Research Drive
 Bethlehem, PA 18015
 USA

EMERGO EUROPE
 Westervoortsedijk 60,
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands

 Casus Switzerland GmbH
 Hinterbergstrasse 49
 6312 Steinhausen
 Switzerland

Uso previsto

5-Fluorouracil (My5-FU) Assay de Saladax es un dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* previsto para la determinación cuantitativa de 5-FU en plasma humano usando analizadores químicos automatizados, como accesorio en el tratamiento de la terapia con 5-FU.

Resumen y explicación del análisis

El 5-FU (Aduvicol, entre otros) es un agente quimioterapéutico utilizado en el tratamiento de varias neoplasias de tumor sólido, en particular, cáncer colorrectal, estomacal, de mama, pancreático, y de cabeza y cuello.¹⁻² Desde su desarrollo en 1957, ha sido la referencia en el tratamiento del cáncer colorrectal.³ Se han investigado ampliamente las vías metabólicas del 5-FU. Varios estudios han demostrado una elevada variabilidad, entre individuos, del metabolismo del 5-FU. Las concentraciones de 5-FU en sangre pueden variar hasta más de 10 veces a pesar de una administración uniforme por superficie corporal.⁴⁻⁸

El 5-FU habitualmente se administra por infusión o por vía oral como profármaco. Su semivida en plasma es de, aproximadamente, diez a quince minutos, y logra concentraciones de estado estacionario en dos horas con infusión continua. El tratamiento convencional con 5-FU se han presentado efectos secundarios graves, tales como alteraciones gastrointestinales, neurológicas, hematológicas y de toxicidad en las mucosas.⁹ Los estudios han demostrado que más del 30 % de los pacientes tratados con 5-FU sufren episodios de toxicidad que limitan las dosis. Algunos estudios recientes también han informado de niveles de toxicidad muy graves (grado 3/4), en algunos casos muerte, después de iniciar el tratamiento con 5-FU. El estudio ha sugerido que tan solo entre el 40 % y el 50 % de los pacientes con toxicidad grave presentan deficiencia profunda de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), lo que demuestra que hay otros factores aparte del defecto genético de la DPD que pueden afectar los niveles de 5-FU.¹⁰⁻¹⁵

Los diferentes estudios clínicos han revelado sistemáticamente que la mayoría de los pacientes tratados con 5-FU no alcanzan el intervalo terapéutico objetivo cuando su pauta posológica se ha definido y establecido en base a la superficie corporal: de hecho, la mayoría de ellos reciben dosis inferiores a las que les corresponden.¹⁶⁻²³ Los datos clínicos también demuestran que la modulación de la dosis de 5-FU guiada farmacocinéticamente y en base a niveles en suero/plasma puede dar lugar a una toxicidad inferior, mejor respuesta general y mayor índice de supervivencia.^{4-8,16,17,19,20,22,24-38}

En combinación con otros tipos de información clínica, monitorizar periódicamente los niveles de 5-FU es un instrumento eficaz para que el médico/clínico decida más fácilmente el ajuste de dosis de 5-FU a fin de lograr el efecto terapéutico óptimo y a la vez evitar niveles subterapéuticos o tóxicos.^{4-8,16,17,19,20,22,24-39} Cuando se reduce la toxicidad, los pacientes son capaces de sobrellevar el tratamiento durante periodos más prolongados. En la actualidad, la evaluación farmacocinética de 5-FU del paciente solo puede llevarse a cabo mediante métodos analíticos físicos como la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)⁴⁰⁻⁴² o la cromatografía líquida en conjunto con espectrometría de masa (LC-MS/MS).^{34,42} Estas técnicas físicas requieren mucho tiempo, son caras, requieren la preparación de muestras y requieren técnicos a tiempo completo, todo lo cual no facilita la adopción general de un enfoque de modulación de dosis guiada por la farmacocinética.

Por otra parte, un inmunoanálisis homogéneo, para determinar los niveles de 5-FU, proporciona resultados de calidad rápidos que correlacionan con métodos físicos que utilizan analizadores químicos frecuentes, comparables con otras determinaciones de control de medicamentos terapéuticos que se han utilizado habitualmente durante más de treinta años. My5-FU Assay proporciona un método cómodo, económico y adecuado para facilitar a los oncólogos la adaptación de las dosis de 5-FU.

Principios del procedimiento

My5-FU Assay (patente estadounidense Núm. 7,205,116) consiste en un inmunoanálisis homogéneo de aglutinación de nanopartículas, con dos reactivos, que se utiliza para la detección de 5-FU en el plasma humano. Se basa en un principio que mide cambios en la luz dispersa, o absorbancia, que se produce como consecuencia de la aglomeración de las nanopartículas. Esta aglutinación se mide en longitudes de onda entre 400 y 650 nm mediante analizadores de inmunoanálisis o química clínica automatizados. Se utilizan conjugados farmacéuticos multivalentes como complemento aglutinador de anticuerpos selectivos para 5-FU que se adhieren covalentemente a la superficie de las nanopartículas. Cuando no hay 5-FU libre, esta reacción crea grandes aglutinaciones, que producen una solución que dispersa la luz incidente y da lugar a un aumento en la absorción observada de la solución. Cuando se introduce una muestra que contiene 5-FU, la reacción de aglutinación se inhibe parcialmente. El anticuerpo, una vez ligado al fármaco de la muestra, ya no permite que se fomente la aglomeración de las nanopartículas, lo cual se traduce en una menor dispersión de la luz incidente y por tanto una mejor absorción de luz que se mide en la solución (muestra). Por lo tanto, se obtiene una curva clásica de inhibición, donde se enfrenta la concentración de 5-FU frente a absorción, y en donde la máxima absorción se relaciona directamente con niveles inferiores del medicamento, mientras que la absorción mínima se asocia a niveles elevados de este. La monitorización de los cambios en luz dispersada o absorbancia como función de los niveles del fármaco produce una curva que depende de la concentración.⁴³⁻⁴⁴

Reactivos

My5-FU Assay REF 5FU-RGT	Cantidad x volumen
Reactivo 1 R1 Tampón de reacción que contiene conjugado anticuerpo-fármaco, proteína y tampón	1 x 10,0 ml
Reactivo 2 R2 Reactivo de nanopartículas que contiene anticuerpo monoclonal ligado a nanopartículas en una solución tamponada	1 x 10,0 ml

Precauciones y advertencias

Solo para uso en diagnóstico *in vitro*.

Observar las precauciones normales requeridas para la manipulación de reactivos en el laboratorio.

Siga las instrucciones de manipulación de reactivos. La mezcla inapropiada de reactivos puede afectar al rendimiento del ensayo.

Los materiales de origen humano han sido sometidos a análisis de detección del VIH1 y el VIH2, Hepatitis B y Hepatitis C aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EE. UU y los resultados fueron negativos. No obstante, dado que ningún método de prueba puede descartar todo riesgo potencial de infección con absoluta certeza, el material deberá manipularse con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, deberán observarse los lineamientos de las autoridades sanitarias competentes.

Todos los componentes del My5-FU Assay contienen menos del 0,1 % de azida sódica. En el apartado de reactivos de este prospecto puede consultarse una lista específica. Evitar el contacto con la piel y las membranas mucosas. Enjuagar las áreas afectadas con grandes cantidades de agua. Solicitar atención médica inmediata en caso de que los reactivos sean ingeridos o entren en contacto con los ojos. Al eliminar dichos reactivos, diluir siempre con grandes cantidades de agua para prevenir la acumulación de azida.

Instrucciones para la manipulación y la conservación

Los reactivos, calibradores y controles deben conservarse bajo refrigeración a 2-8 °C. No congelar.

Mezcle los reactivos (R1 y R2) invirtiéndolos suavemente cinco veces, evitando la formación de burbujas, y colóquelos en el analizador.

Mezcle los reactivos (R1 y R2) antes de verterlos en cualquier portarreactivos (secundario) específico para el analizador. Antes de colocar los portarreactivos (secundarios) específicos para el analizador en el analizador, mezcle los reactivos (R1 y R2) invirtiéndolos suavemente cinco veces, evitando la formación de burbujas.

Indicaciones de estabilidad

Los reactivos se mantienen estables hasta la fecha de vencimiento siempre que se conserven y manipulen de la manera indicada.

Obtención y manipulación de las muestras

Pueden usarse muestras de plasma (EDTA o heparina) con el My5-FU Assay. Retire la muestra hacia el final de la fase de infusión, preferiblemente entre 2 y 4 horas antes del final, pero asegúrese de que la bomba sigue teniendo solución durante la obtención de la muestra. Para una infusión de 46 horas, obtenga la muestra al menos 18¹⁸ horas después del inicio de la infusión. Deben anotarse la hora de comienzo de la infusión continua y la hora de la toma de la muestra.

Obtener como mínimo 2 ml de sangre en un tubo con EDTA o heparina. Obtener la muestra de sangre por venopunción o mediante una vía intravenosa periférica. Esto se hace para evitar la contaminación con el medicamento de infusión. NUNCA se ha de obtener la muestra de sangre de la sonda de infusión por donde se ha infundido el fármaco.

Estabilizador de muestras

Inyecte el My5-FU Sample Stabilizer en el tubo de recogida inmediatamente después de la extracción e inviértalo con cuidado 3 veces. No coloque la muestra en hielo y no la refrigere cuando utilice el estabilizador. Centrifugue la muestra en las 24 horas siguientes a la extracción. Extraiga el plasma de la parte superior del tubo, evitando la capa de células y transfíralo a un tubo secundario con tapa. El plasma no debe contener células. Almacene las muestras de plasma a 2-8 °C de temperatura o a temperatura ambiente durante un máximo de una semana, o congélelas ($a \leq -20$ °C) si desea almacenar las muestras durante más tiempo. Las muestras pueden enviarse a temperatura ambiente. Facilite al laboratorio las horas de inicio y finalización de la infusión. Consulte el prospecto del My5-FU Sample Stabilizer para conocer las instrucciones completas de uso del estabilizador de muestras.

Sin estabilizador de muestras

Se recomienda encarecidamente el uso del estabilizador de muestras. Si no se utiliza el estabilizador de muestras, estas deben centrifugarse en un plazo de veinte minutos tras la recogida para aislar el plasma. Opcionalmente, la muestra se puede colocar sobre hielo inmediatamente después de ser obtenida y centrifugarse antes de transcurrida una hora de su obtención. Extraer el plasma de la parte superior del tubo, evitando la capa celular (la contaminación del plasma con glóbulos puede provocar la degradación del 5-FU) y transferir a un tubo secundario tapado. Almacene la muestra a 2-8 °C de temperatura durante un máximo de una semana, o congélela (≤ -20 °C) para conservarla durante más tiempo. Si la muestra se enviará a un laboratorio externo, congelar el plasma (≤ -20 °C) por no menos de 16 horas antes de hacer el envío, para así evitar la degradación de la muestra. Una vez congelada, la muestra puede enviarse al laboratorio a la temperatura ambiente.

Procedimiento

Materiales proporcionados:

REF 5FU-RGT – My5FU Assay

Otros materiales requeridos, pero no suministrados:

REF 5FU-CAL – My5-FU Calibrator Kit

REF 5FU-CON – My5-FU Control Kit

REF 5FU-STB – My5-FU Sample Stabilizer Packs (20 kits) O **REF** 5FU-STB-V– My5-FU Sample Stabilizer Vial

Instrumentos

Es posible que haya que transferir los reactivos a contenedores de reactivos específicos del analizador.

No se garantiza el rendimiento de las aplicaciones no validadas por Saladax Biomedical, Inc., y deberá ser definido por el usuario.

Análisis

Para realizar el análisis, consulte la ficha de aplicación del instrumento específico y el correspondiente manual del usuario del analizador.

Procedimiento de dilución de la muestra

Las muestras que contienen concentraciones de 5-FU superiores a 1800 ng/ml pueden diluirse 1:5 para lograr un margen superior de 9000 ng/ml. Consultar el manual de operación del instrumento específico para el protocolo de dilución automática (solamente por cubeta) de muestras de 5-FU con agua. Alternativamente, las muestras fuera de rango se pueden diluir manualmente 1:10 o 1:100 con agua desionizada, o 1:5 en el calibrador de 0 ng/ml y colocarse en la gradilla de muestreo para su análisis.

Calibración

My5-FU Assay produce una curva de calibración con un margen de 0 a 1800 ng/ml utilizando el My5-FU Calibrator Kit. La concentración mínima de 5-FU detectable en plasma para el My5-FU Assay es 52 ng/ml.

Validar la calibración del análisis probando los controles de My5-FU.

Frecuencia de calibración

Se recomienda calibrar:

- después de cambiar el lote del kit de reactivos,
- después de realizar el mantenimiento mensual del instrumento,
- según corresponda después de los procedimientos de control de calidad.

Control de calidad

El My5-FU Control Kit contiene tres niveles de controles a concentraciones baja, media y alta de 5-FU.

Cada laboratorio debe establecer sus propios márgenes y frecuencia de los controles. La buena práctica de laboratorio sugiere que se prueben por lo menos dos concentraciones de control de calidad cada día que se analicen muestras de paciente y cada vez que se lleve a cabo una calibración. Reevaluar las dianas y márgenes de los controles después de un cambio de lote de reactivos (kit) o controles.

Resultados y valores esperados

El software del instrumento calcula una ecuación de curva no lineal de mejor ajuste que se utiliza para generar una curva de calibración que abarca desde 0 hasta 1800 ng/ml de concentración de 5-FU. Esta curva se almacena en el analizador y a partir de esta curva se calculan las concentraciones del fármaco en las muestras desconocidas, utilizando valores de absorbencia generados para cada muestra.

Limitaciones del procedimiento

De la misma forma que con todas las determinaciones de analitos, el My5-FU Assay debe usarse en forma conjunta con información procedente de la evaluación clínica y otras técnicas de diagnóstico.

No se han establecido las características de rendimiento del My5-FU Assay para líquidos orgánicos aparte del plasma humano con EDTA o heparina.

No se observaron interferencias significativas de muestras con las siguientes condiciones:

Interferente	Nivel	
Factor reumatoide	500 IU/ml	
Efecto matriz de la proteína total	12 g/dl	120 g/l
Interferencia ictérica	95 mg/dl	1624 µmol/l
Interferencia lipémica	1700 mg/dl	19 mmol/l
Hemolisado	1000 mg/dl	

El 5-FU no es estable en sangre. Se debe evitar la hemólisis.

La teofilina, en ensayo a 10 000 ng/ml, tiene una reactividad cruzada del 4,6 % en el My5-FU Assay. En las muestras de pacientes que toman teofilina se pueden observar niveles elevados de 5-FU. La teobromina, en ensayo a 20 000 ng/ml tiene una reactividad cruzada del 2,2 %. Los niveles de 5-FU podrían ser elevados en las muestras de pacientes que han consumido chocolate durante o poco tiempo antes de la infusión.

Como con cualquier análisis que utilice anticuerpos de ratón, existe la posibilidad de interferencia con anticuerpos humanos antirratón (HAMA) presentes en la muestra. Las muestras que contienen esa clase de anticuerpos potencialmente podrían producir resultados erróneos de 5-FU, incongruentes con el perfil clínico del paciente. Si sospecha que este es el caso, comuníquese con el departamento de servicio técnico de Saladax para recibir asistencia.

Valores esperados

No se ha establecido una relación precisa entre los niveles de 5-FU en plasma y la eficacia antineoplásica. Los estudios clínicos recientes sobre cáncer colorrectal han utilizado rangos AUC objetivos de 5-FU entre 20 y 24 o 30 mg·h/l.^{18-21,23,38} Los niveles de AUC mayores que 25 mg·h/l se han asociado con un mayor riesgo de toxicidad que se presenta como diarrea, eritrodisestesia palmar-plantar, mucositis, estomatitis y leucopenia.^{4,17,24-37}

El uso de cálculos del área por debajo de la curva (AUC) de 5-FU en plasma en los cuales el AUC se determina a partir de la concentración de 5-FU en el estado estable (C_{ss}) multiplicado por la duración del ciclo de infusión de 5-FU ha demostrado ser útil en la determinación de las dosis individuales óptimas de 5-FU. El AUC se puede calcular multiplicando el C_{ss} por el tiempo (horas) de infusión:

$$C_{ss} \times \text{Tiempo de infusión} = \text{AUC}$$

Las concentraciones del 5-FU no deben ser el único medio de modulación de la farmacoterapia. El análisis debe usarse en forma conjunta con información procedente de evaluaciones clínicas y otras técnicas de diagnóstico. El estado de salud actual y pasado del paciente, la complejidad del estado clínico, las diferencias particulares en sensibilidad al 5-FU y los efectos tóxicos del 5-FU, la coadministración de otros medicamentos y otra variedad de factores pueden producir diferentes concentraciones óptimas de 5-FU para un individuo. Cada paciente deberá someterse a una evaluación clínica completa antes de modificar el plan de tratamiento y el médico debe vigilar atentamente al paciente durante el inicio del tratamiento y los ajustes de la dosis. Dada la heterogeneidad del estado clínico del paciente, el médico debe establecer un margen de modulación terapéutica deseado partiendo de sus propias experiencias, así como los requisitos clínicos de cada paciente. Las concentraciones de 5-FU para cada paciente se deben determinar usando un método único, uniforme, para minimizar los efectos desorientadores asociados con la reactividad cruzada y reconocimiento de metabolitos.

Características específicas del rendimiento

Los datos de rendimiento típicos para el My5-FU Assay obtenidos en una Beckman (antes Olympus) AU400 se muestran a continuación. Los resultados obtenidos en laboratorios particulares pueden diferir de estos datos.

Precisión

La precisión se determinó como se describe en la pauta EP5-A2 del CLSI.

Se analizaron controles con concentraciones baja, media y alta de 5-FU y cuatro muestras de fondo común con distintos niveles de 5-FU, en duplicado, dos veces al día, durante veinticuatro días, en dos centros, usando dos lotes de análisis. Las medias se determinaron y dentro de cada serie de análisis se calcularon la SD total y el % del CV.

Los siguientes son resultados representativos de una batería de análisis en un centro.

Tipo de muestra	Valor asignado (ng/ml)	N	Media (ng/ml)	Dentro de la serie		Total	
				SD	%VK	SD	%VK
Controles	225	80	223	5,5	2,5	11,5	5,2
	450	80	450	6,5	1,4	9,7	2,1
	900	80	910	10,4	1,1	14,7	1,6
Plasma humano	240	80	238	11,6	4,9	13,2	5,5
	470	80	475	8,5	1,8	12,1	2,6
	700	80	705	13,2	1,9	15,1	2,1
	1300	80	1341	18,6	1,4	27,0	2,0

Límite inferior de cuantificación (LIdC)

Se define como la mínima concentración de fármaco que puede medirse con una exactitud y precisión aceptables. Se considera como aquella concentración medida de fármaco a la cual el coeficiente de variación del ensayo no es superior al 15 %, y la recuperación es del 90-110 %. Para determinar el LIdC, 3 muestras negativas de plasma se enriquecieron con una cantidad conocida de 5-FU y la cantidad del fármaco se cuantificó en el análisis con dos lotes de reactivos a lo largo de cinco series (n = 5/serie). Se determinó un LIdC de 85 ng/ml.

Límite de detección (LdD)

Se define como la mínima concentración de fármaco que se puede detectar con un 95 % de confianza. Para determinar el LdD, 3 muestras negativas de plasma se enriquecieron con una cantidad conocida de 5-FU y la cantidad del fármaco se cuantificó en el análisis con dos lotes de reactivos a lo largo de cinco series (n = 5/serie). Se determinó un LdD de 52 ng/ml.

Especificidad

Metabolitos de 5-FU y compuestos estructuralmente conexos

A menos que se indique lo contrario, se añadieron 10 000 ng/ml de cada uno de los siguientes metabolitos de 5-FU o compuestos estructuralmente conexos a plasma sin 5-FU y se analizaron con el My5-FU Assay. A continuación se indica el % de reactividad cruzada en el ensayo para cada compuesto.

Compuesto	% de reactividad cruzada
Dihidro-5-fluorouracilo	<0,1
Dihidrouracilo*	0,4
Eniluracilo	0,9
Uracilo	11,1
Timidina	<0,1
5-Fluorouridina	<0,1
Uridina	<0,1
Pseudouridina*	<0,01
Tegafuro	<0,1
Capecitabina*	<0,01
5'-deoxi-5-fluorouridina	<0,1
5'-deoxi-5-fluorocitidina	<0,1

*Se analizó una concentración de 100 000 ng/ml

Fármacos comúnmente coadministrados

A no ser que se indique lo contrario, se añadieron 100 000 ng/ml de cada componente en plasma sin 5-FU o plasma con un añadido previo de 1 000 ng/ml de 5-FU. Con la excepción de la teofilina, con una reactividad cruzada de 4,6 % en el ensayo, y la teobromina, con una reactividad cruzada del 2,2 %, todos los compuestos presentaron una reacción cruzada del ≤ 1 % en el ensayo.

Ácido salicílico	Gemcitabina	Penicilina G
Ácido valproico	Gentamicina	Prednisolona
Allopurinol	Hidrocortisol	Prednisona
Amikacina	Irinotecano*	Procainamida
Ampicilina	Kanamicina A	Proclorperazina
Azatioprina	Kanamicina B	Rifampicina
Cafeína	Leucovorina*	Sulfato de estreptomina
Carbamazepina	Lidocaína	Sulfato de morfina*
Cefalosporina	Metilprednisolona	Sulfato de quinidina
Ceftriaxona	Metotrexato	Teobromina*
Eritromicina	N-Acetilprocainamida	Teofilina*
Espectinomicina	Oxaliplatino*	Tobramicina
Fenitoína	Paracetamol	Vancomicina
Fenobarbital	Paraxantina**	Xantina

*Se analizó una concentración de 10 000 ng/ml

**Se analizó una concentración de 20 000 ng/ml

Recuperación

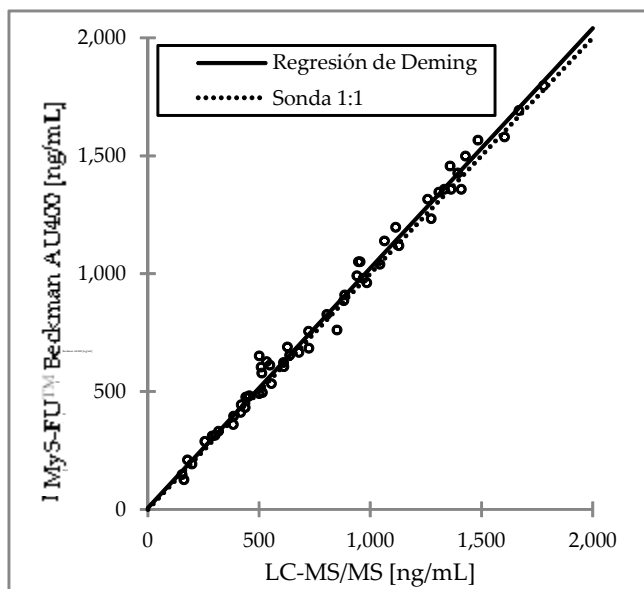
Para evaluar la recuperación, se añadió 5-FU a muestras normales de plasma sin 5-FU y en muestras de paciente con una concentración conocida de 5-FU. El porcentaje de recuperación se determinó dividiendo la concentración observada de cada muestra por la concentración esperada del 5-FU añadido más el 5-FU originalmente presente en la muestra. Se obtuvo un porcentaje de recuperación del 96 al 108 %.

Linealidad por dilución de la muestra

Para analizar la linealidad, se prepararon 11 muestras con concentraciones de 5-FU dentro del margen del análisis, utilizando el esquema de dilución en CLSI Approved Guideline EP6-A vol. 23 No. 16 y se ensayaron (n=10) con dos lotes de análisis. La linealidad a diluciones específicas se consideró aceptable si el porcentaje de desviación se encontraba dentro del $\pm 10\%$ del valor esperado para concentraciones de ≥ 150 ng/ml o $\pm 15\%$ para concentraciones de < 150 ng/ml. Se determinó que el análisis era lineal a lo largo del margen reportable del análisis.

Comparación de métodos

Se llevó a cabo una comparación entre el My5-FU Assay de Saladax y LC-MS/MS usando 57 muestras de plasma humano obtenidas de pacientes bajo tratamiento con 5-FU. El margen de concentración de 5-FU por el My5-FU Assay fue 122-1801 ng/ml con una media de 816 ng/ml. El margen de concentración de 5-FU para el método de referencia LC-MS/MS validado fue de 141-1810 ng/ml con una media de 796 ng/ml. A continuación se muestran los resultados de la regresión de Deming.



Pendiente = 1,017
Intersección y = 6,78
Coeficiente de correlación (R) = 0,9925

Referencias del prospecto:

1. Teva Parenteral Medicines, Inc. Aduracil. Full Prescribing Information. 2015
2. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, et al. Head and neck cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:847-55.
3. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:476-487.
4. Gamelin E, Boisdron-Celle M. Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer – status of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999;30:71-79.
5. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1470-8.
6. Santini J, Milano G, Thyss A, et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 1989;59(2):287-90.
7. Milano G, Etienne MC, Renee N, Thyss A, Schneider M, Ramaioli A, Demard F. et al. Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1291-5.
8. Fety R, Etienne MC, Renee N, et al. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. *Clin Cancer Res*. 1998;4:2039-2045.

9. Levy E, Piedbois P, Buysse M, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol*. 1998;16:3537-3541.
10. Milano G, McLeod HL. Can dihydropyrimidine dehydrogenase impact 5-fluorouracil-based treatment? *Eur J Cancer*. 2000;36:37-42.
11. Jansman FG, Sleijfer DT, Coenen JL, De Graaf JC, Brouwers JR. Risk factors determining chemotherapeutic toxicity in patients with advanced colorectal cancer. *Drug Saf*. 2000;23:255-78.
12. Diasio RB. Sorivudine and 5-fluorouracil; a clinically significant drug-drug interaction due to inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:1-4.
13. Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul*. 2001;41:151-7.
14. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency, a Pharmacogenetic Syndrome Associated with Potentially Life-Threatening Toxicity Following 5-Fluorouracil Administration. *Clin Colorectal Cancer*. 2004;4:181-189.
15. Milano G, Etienne M-C. Individualizing Therapy with 5-Fluorouracil Related to Dihydropyrimidine Dehydrogenase: Theory and Limits. *Ther Drug Monit*. 1996;18:335-340.
16. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. 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. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11:263-267.
17. Gamelin E, Jacob J, Merrouche Y, et al. Individual 5-fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2099-2105.
18. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. 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;17:296-302.
19. Kline CL, Schiccitano A, Zhu J, et al. 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. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:119-126.
20. Patel JN, O'Neil BH, Deal AM, et al. A community-based multicenter trial of pharmacokinetically guided 5-fluorouracil dosing for personalized colorectal cancer therapy. *Oncologist*. 2014;19:959-965.
21. Braiteh FS, Salamone SJ, Li Y, et al. Pharmacokinetic (PK)-guided optimization of 5-fluorouracil (5FU) exposure in colorectal cancer (CRC) patients: U.S.-based clinical practices experience. *J Clin Oncol*. 2014;32:(suppl: abstr 3574).
22. Wilhelm M, Mueller L, Miller MC, et al. Prospective, multi-center study of 5-fluorouracil therapeutic drug management in metastatic colorectal cancer treated in routine clinical practice. *Clinical Colorectal Cancer*. 2016;15:381-388.
23. Saam J, Critchfield GC, Hamilton SA, Roa BB, Wenstrup RJ, Kaldate RR. Body surface area-based dosing of 5-fluorouracil results in extensive interindividual variability in 5-fluorouracil exposure in colorectal cancer patients on FOLFOX regimens. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10:203-206.
24. Hillcoat BL, McCulloch PB, Figueredo AT, et al. Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. *Br J Cancer*. 1978;38:719-724.
25. Seitz JF, Cano JP, Rigault JP, et al. Chimiothérapie des cancers digestifs étendus par le 5-Fluorouracile: relations entre la réponse clinique et la clairance plasmatique du médicament. *Gastroentérol Clin Biol*. 1983;7:374-380.
26. Thyss A, Milano G, Renée N, et al. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;16:64-66.
27. Milano G, Roman P, Khater P, et al. Dose versus pharmacokinetics for predicting tolerance to 5-day continuous infusion of 5-FU. *Int J Cancer*. 1988;41:537-541.
28. Yoshida T, Araki E, Ligo M, et al. Clinical significance of monitoring serum levels of 5-fluorouracil by continuous infusion in patients with advanced colonic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990;26:352-354.
29. Trump DL, Egorin MJ, Forrest A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of fluorouracil during 72 hour continuous infusion with and without dipyridamole. *J Clin Oncol*. 1991;9:2027-2035.
30. Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, et al. Clinical randomized study of 5-FU monitoring versus standard dose in patients with head and neck cancer: preliminary results. *Anticancer Res*. 1994;14:2347-2352.
31. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, et al. Relationship between 5-fluorouracil dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer*. 1996;77:441-451.
32. Vokes EE, Mick R, Kies MS, et al. Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:1663-1671.
33. Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2003;52(4):282-290.
34. Bertino J, Fleisher M, Beumer JH, et al. Highlights from: 5-fluorouracil drug management pharmacokinetics and pharmacogenomics workshop; Orlando, Florida; January 2007. *Clin Colorectal Cancer*. 2007;6:407-422.
35. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Soulié P, Morel A, Gamelin E. Influence of pharmacogenetic polymorphisms on 5-fluorouracil and irinotecan efficacy and tolerance in patients treated for advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointest Cancers Symp*. [Abstract 429] 2008.
36. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guerin-Meyer V, Poirier A, Berger V, Morel A. 5-FU dose monitoring and prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity in FOLFOX 4 regimen. Results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointest Cancers Symp*. [Abstract 431] 2008.
37. Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier A-L, Abadie-Lacourtoisie S, Morel A, Gamelin E. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J*. 2008;8:256-267. Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer chemother and pharmacol*. 2016;78:447-64.
38. Escoriaza J, Aldaz A, Calvo E, Giraldez J. Simple and sensitive determination of 5-fluorouracil in plasma by high-performance liquid chromatography. Application to clinical pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999;736:97-102.
39. Beumer JH, Chu E, Allegra C, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(3):598-613.

40. Di Paolo A, Danesi R, Ciofi L, et al. Improved analysis of 5-Fluorouracil and 5,6-dihydro-5-Fluorouracil by HPLC with diode array detection for determination of cellular dihydropyrimidine dehydrogenase activity and pharmacokinetic profiling. *Ther Drug Monit.* 2005;27:362-8.
41. Remaud G, Boisdron-Celle M, Hameline C, Morel A, Gamelin E. An accurate dihydrouracil/uracil determination using improved high performance liquid chromatography method for preventing fluoropyrimidines-related toxicity in clinical practice. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005;823:98-107.
42. Kosovec JE, Egorin MJ, Gjurich S, Beumer JH. Quantitation of 5-fluorouracil (5-FU) in human plasma by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008;22:224-230.
43. McNally AJ, Goc-Szkutnicka K, Li Z, Pilcher I, Polakowski S, Salamone SJ. An OnLine Immunoassay for LSD: Comparison with GC-MS and the Abuscreen RIA. *J Anal Toxicol.* 1996;20:404-408.
44. Li Z, Goc-Szkutnicka K, McNally AJ, et al. Synthesis of New d-Propoxyphene Derivatives and the Development of a Microparticle-Based Immunoassay for the Detection of Propoxyphene and Norpropoxyphene. *Bioconj Chem.* 1997; 8:896-905.

© 2017 – 2023 Saladax Biomedical, Inc.

My5-FU™ es una marca comercial de Saladax Biomedical, Inc.