

An. R. Acad. Nac. Farm., 2007, 73 (4): 1265-1285

————— *Artículo original* —————

Individualización de Carboplatino en el anciano con cáncer de pulmón no microcítico avanzado

Recibido el 8 de octubre de 2007

N. VÍCTOR JIMÉNEZ TORRES^{1,2*}, MATILDE MERINO SANJUÁN², DANIEL ALMENAR CUBELLS³, JOAQUIM A. MONTEIRO², INMACULADA MAESTU MAIQUES⁴, VÍCTOR JIMÉNEZ ARENAS²

¹*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset.*

²*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. Valencia.* ³*Servicio de Oncología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.* ⁴*Servicio de Oncología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy-Alicante.*

RESUMEN

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) se diagnostica mayoritariamente en pacientes mayores de 65 años. Los pacientes ancianos presentan una elevada comorbilidad asociada al tratamiento antineoplásico que demanda la individualización de las pautas posológicas. Las opciones de tratamiento son abundantes y el carboplatino (CbPt) se encuentra entre los fármacos de primera línea. La dosis de

*** Información de contacto:**

N. Víctor Jiménez Torres.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Avda Vicente Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot (Valencia).

tel: 963543326

fax: 963544911

e-mail: victor.jimenez@uv.es

Abreviaturas: CPNM, Cáncer de pulmón no microcítico; CbPt, carboplatino; AUC, Área bajo la curva; TFG, Tasa de filtración glomerular; SC, Superficie corporal; Cl_{CbPt} , Aclaramiento plasmático de CbPt libre; Cl_{Cr} , Aclaramiento plasmático de creatinina; Cp, Concentración plasmática; CG, Cockcroft-Gault; IMC, Índice de masa corporal; ERM, Error relativo medio; RMSE, Raíz cuadrada del error cuadrático medio.

CbPt se establece con la fórmula de Calvert (estándar) que requiere la medida exacta de la función renal.

El objetivo de este trabajo es aportar un modelo farmacocinético que permita individualizar las dosis de CbPt en ancianos con CPNM avanzado y evaluar su exactitud y precisión respecto al estándar.

Los modelos farmacocinéticos para el CbPt no unido a las proteínas plasmáticas, obtenidos con las concentraciones plasmáticas de una población de 24 pacientes varones con CPNM, indican que la edad es la covariable biométrica más estrechamente relacionada con el aclaramiento plasmático de CbPt, sin dejar por ello de ser un factor de confusión. El error relativo medio (ERM) de la dosis ha sido para los pacientes adultos (edad < 65 años) del 5% (1-9%) y para los pacientes ancianos del 25% (19-30%). Por consiguiente, la dosificación de CbPt con la fórmula de Calvert conduce a una sobredosificación en los pacientes ancianos, produciendo mayor exposición al fármaco de la deseada. El alcance clínico de estos hallazgos requiere su validación en una nueva población de pacientes.

Palabras clave: Cáncer de pulmón en ancianos, Farmacocinética poblacional, Platinos.

ABSTRACT

Individual dosing of carboplatin in elderly patients with advanced non small cell lung cancer

Non small cell lung cancer (NSCLC) is frequently diagnosed in patients older than age 65 years. Elderly patients often have comorbidities associated with the antineoplastic treatment that request individualization of the chemotherapy. Treatment options are numerous and carboplatin (CbPt) is in the first line of treatment. Conventional doses of CbPt are individually adjusted applying the Calvert formulae (standar) that demands the accurate measure of renal function.

The aim of this study is to develop a pharmacokinetic model in order to individualise the dose of CbPt in elderly patients in advanced NSCLC, and to characterize its bias and precision respect to the standard.

The pharmacokinetic models for the unbound fraction of CpPt were obtained from concentration-time data of ultrafiltrate plasma samples of twenty-four advanced NSCLC men patients enrolled in the study. Age was significantly related to the carboplatin clearance, although is a confusion factor. The mean dose error, in percentage, was 5% (1-9%) in adult patients (Age < 65 years) and 25% (19-30%) in elderly patients. Consequently, CbPt the dose regimen in enderly patients, established by means of Calvert's formula is overestimated and the exposure to the anti-neoplastic is higher than desired. The clinical relevance of these results requires the validation of the model with a new population group.

Key words: Lung cancer in elderly, Population pharmacokinetics, Platinum.

1. INTRODUCCIÓN

El documento de Estrategia frente al Cáncer (1) plantea un respaldo a la investigación clínica y básica porque no es admisible que en el momento del diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), 80% del total de cánceres de pulmón, la gran mayoría de pacientes, presente la enfermedad con metástasis y, en no menos del 50%, con una edad media de 70 años (2), el estado de la enfermedad sea avanzada.

El paciente anciano presenta continuos cambios fisiológicos que demandan individualización de su tratamiento, con independencia del antineoplásico recibido para optimizar la respuesta en términos de eficacia y ausencia de toxicidad (2). Surge así la búsqueda de las mejores pautas posológicas y de selección de los fármacos antineoplásicos manejando predictores farmacocinéticos, farmacodinámicos y farmacogenéticos (3, 4).

La problemática de la monitorización de los tratamientos en el anciano con cáncer adolece de un referente claro al representar esta subpoblación menos de un tercio de los participantes en ensayos clínicos (5); por ello, los beneficios de la quimioterapia en la población general con CPNM no deben ser extrapolados a la subpoblación geriátrica, entre otros motivos, por su mayor riesgo de toxicidad. Otra dificultad es la disponibilidad de modelos poblacionales de ajuste de dosis sin considerar la edad, o bien manejarla truncada, lo que conlleva a sesgos equivalentes a realizar este proceso en la subpoblación pediátrica (6). En la práctica, los ancianos reciben menos dosis de antineoplásicos y son pocos los que completan los tratamientos (7), limitando la optimización de la respuesta; de hecho, la mortalidad por CPNM aumenta a partir de los 70 años, posiblemente porque estos pacientes están sometidos a un doble riesgo: el de tratamientos empíricos (2) con pobre resultado en supervivencia, y el de una toxicidad excesiva al utilizar la terapia estándar de pacientes jóvenes.

Las dificultades para individualizar la dosis en el anciano se agravan cuando se utiliza carboplatino (CbPt) al ser necesaria la medida exacta de su función renal, para la que no hay acuerdo sobre qué fórmula de cálculo del aclaramiento de creatinina (8) es óptima

para garantizar el mayor impacto sobre la supervivencia y calidad de vida del paciente añoso. El resultado es que la inexactitud de la dosis de CbPt (no inferior al 20%), para un valor de área bajo la curva (AUC) diana, es dependiente de la fórmula aplicada y a pesar de la propuesta de factores de corrección para las fórmulas de Calvert o de Chatelut o, de modelos poblacionales (9), se sigue necesitando su evaluación prospectiva.

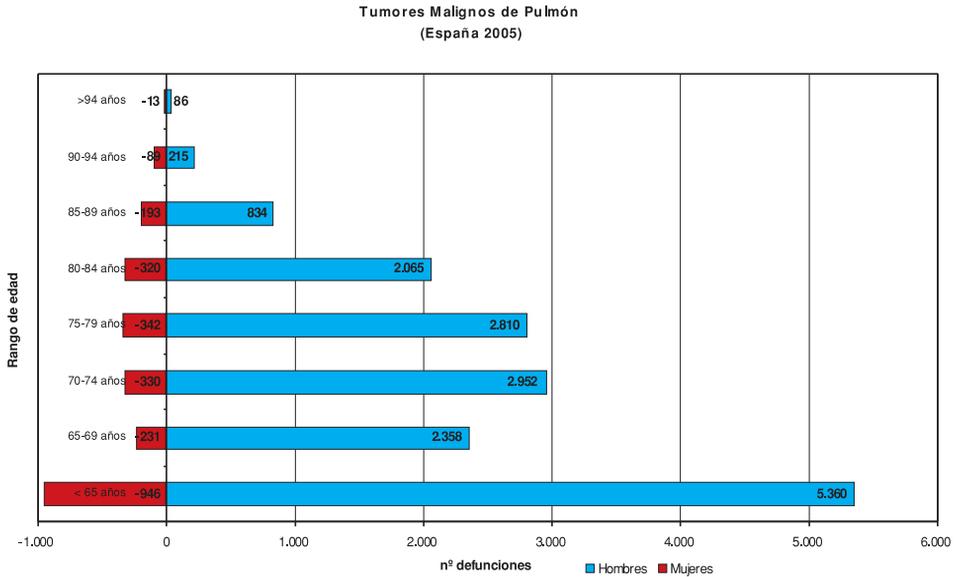
El estándar de práctica para la individualización posológica de CbPt se basa en obtener el valor diana de AUC predeterminado para cada tipo de cáncer, al haberse demostrado una relación estrecha entre AUC y respuesta (10, 11). Para la mayoría de los tumores sólidos se aceptan valores entre 4 y 8 mg/mL/min, aunque se reconoce que no siempre un incremento de AUC mejora la supervivencia (12). Para la población anciana con CPNM avanzado, la combinación de dos componentes (dobletes) y en particular gemcitabina más CbPt, duplica el porcentaje de respuesta (del 20% al 40%) y mejora la supervivencia (2, 13, 14).

El objetivo de este trabajo es informar del estado actual de la investigación de nuestro grupo sobre el desarrollo de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos para mejorar la exactitud y precisión, respecto al modelo actual de Calvert, para calcular la dosis de CbPt en ancianos con CPNM avanzado.

1.1. Epidemiología del cáncer de pulmón no microcítico

El cáncer de pulmón es el más mortal de todos los tipos de cáncer, cuya incidencia y mortalidad disminuye año tras año, pero durante el año 2007 y sólo en EEUU, habrá más de 200.000 personas diagnosticadas, con únicamente el 16 % en estadios localizados (15). En España, este cáncer es la primera causa de muerte por enfermedades malignas (85% hombres, 15% mujeres) con un incremento anual en pacientes mayores de 65 años con CPNM (Figura 1). Al diagnóstico, no menos del 50% de esta subpoblación presenta enfermedad avanzada y, según el registro del Servicio de Oncología Médica del H. U. Dr. Peset de Valencia, el 84% de los 931 pacientes tratados por cáncer de pulmón (1997-2006) corresponden a CPNM, con una mediana de edad de 68 años.

La supervivencia mayor de un año ha pasado del 37% en el periodo 1975-79 al 42 % en 2002 aunque a los 5 años, a pesar de los nuevos tratamientos quimioterápicos, sigue en porcentajes casi anecdóticos. De los 19.099 fallecimientos debidos a cáncer de pulmón en el año 2005 en nuestro país, el 67% tenían más de 64 años (16).



1.2. Tratamientos quimioterápicos del CPNM

El beneficio que aporta la quimioterapia a los pacientes con CPNM avanzado es superior al mejor cuidado de apoyo (17) y los tratamientos de dos componentes (dobletes) (18) son más eficaces que los de un único fármaco (19); los esquemas con tres fármacos no han demostrado ventajas. Los estándar de práctica se establecen, en general, con platinos (cisplatino y CbPt) y taxanos (paclitaxel y docetaxel), vindesina, vinorelbina y gemcitabina (20, 21, 22) y también sin platinos (23).

Frecuentemente se debate (2, 24, 25) si los pacientes mayores de 65 años, con CPNM avanzado, deberían ser tratados de la misma manera que los pacientes más jóvenes a pesar del aumento significativo en supervivencia y de la mejor calidad de vida en los pacientes que recibieron la quimioterapia, sin que se perciban ventajas de

unos esquemas sobre otros (26). En cualquier caso, se hace imprescindible mejorar la individualización de los tratamientos actuales, también la de los nuevos, porque la elección del tratamiento debe basarse, además de en la edad y el estado general (performance status o PS) del paciente, en su fenotipo ya que puede determinar el curso de la enfermedad y la respuesta a los antineoplásicos (27). Por ello, la integración en la quimioterapia de anticuerpos monoclonales activos frente a dianas terapéuticas —receptores como el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGFR)— tiene lógica en CPNM y representan un área de investigación clínica intensa.

Hasta el momento, la adición de Erlotinib ha mostrado ventajas sobre la quimioterapia sola (ensayos TRIBUTE (28) y TALENT (29)), con respuestas del 82% en los pacientes con deleciones del exón 19; sin embargo, el ensayo TRIBUTE (6 ciclos de CbPt y paclitaxel + erlotinib o placebo), no demuestra diferencia en la supervivencia total (10,6 contra 10,5 meses de mediana) o en el tiempo a la progresión, pero sí en los no fumadores, cuya tasa de supervivencia total era superior en la cohorte de erlotinib (22,5 contra 10,1 meses) (30). El ensayo TALENT, evaluó gemcitabina/cisplatino con o sin erlotinib no mejorando la supervivencia global ni el tiempo a la progresión. Resultados parecidos se han obtenido para los anti-EGFR Gefitinib (31, 32) y Cetuximab (33) en el tratamiento de primera línea de CPNM avanzado y diferentes dobles. Bevacizumab, (anti-VEGF), mejora la supervivencia cuando se incorpora a la quimioterapia estándar (paclitaxel más CbPt), en pacientes no tratados con estadios IIIB o IV (34). La supervivencia media en el brazo de Bevacizumab fue de 12,3 meses frente a 10,3 meses. En el grupo paclitaxel/carboplatin/bevacizumab la toxicidad fue mayor y se registraron 15 muertes relacionadas con el tratamiento.

La toxicidad de estos antineoplásicos, especialmente en ancianos (2), es un factor limitante de la dosis. La Tabla 1 recoge, por tipo de pauta y como ejemplo, las tendencias de anemia y grados registrados para pacientes con CPNM (35).

TABLA 1. *Relación entre tratamientos antineoplásicos en CPNM y grado de anemia.*

Esquema	Nº pacientes	Grado 1-2 (%)	Grado 3-4 (%)
CbPt-Paclitaxel	293	90	10
CbPt-Gemcitabina	334	Sin dato	5-6
Cisplatino-Docetaxel	297	85	15
Cisplatino-Paclitaxel	384	45-60	5-23
Cisplatino-VP16	119	73	20-42
Cisplatino-Gemcitabina	89	Sin dato	13-28
Cisplatino-Vinorelbina	204	Sin dato	24

1.3. Modelos para la individualización de la dosis de Carboplatino

Entre las diferentes opciones de tratamiento quimioterápico del CPNM avanzado en el anciano, los esquemas con cisplatino o CbPt son estándar de práctica asistencial por ser equivalentes en porcentajes de respuesta y supervivencia media (4), con la ventaja para CbPt de su menor toxicidad no hematológica (19). La mayor limitación para el uso de los platinos en el anciano radican, básicamente, en su menor aclaramiento de creatinina (entre 40 y 70 ml/min), compatible con indicadores de enfermedad renal (36) y con el agravamiento de la toxicidad hematológica y no hematológica de los antineoplásicos.

Las covariables que determinan la dosis de CbPt son dependientes del tipo de tumor, de la antropometría, de la función renal y de la genética de los pacientes. Las propuestas para su individualización se basan, mayoritariamente, en que entre el 54 y el 82% de la dosis administrada se excreta inalterada en orina y su aclaramiento renal se correlaciona con la tasa de filtración glomerular (TFG). El estándar asistencial para definir la dosis de CbPt, por ser superior al método tradicional de la superficie corporal (SC), es la fórmula de Calvert (6) que requiere la medida exacta de TFG (37) y manejar un valor constante de 25 ml/min como aclaramiento no renal (ecuación 1). Por ello, en la práctica, el cálculo del aclaramiento plasmático de

CbPt libre (Cl_{CbPt}) se estima, a partir del aclaramiento plasmático de creatinina (Cl_{Cr}), mediante las fórmulas de Cockroft-Gault (CG), Jelliffe, Jellife modificada, Wright y MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (6, 36-38) en las que participan las covariables edad, peso, talla, sexo y la concentración de creatinina plasmática (Tabla 2). El objetivo en todos los casos es alcanzar en el paciente un AUC diana situado entre 4 y 8 mg·min/mL. Otra opción para este fin es recurrir a la fórmula de Chatelut (ecuación 2) si bien sobreestima la dosis de CbPt en los hombres y la subestima en las mujeres en un 20%, evidenciándose que el sexo femenino es un factor de confusión (6, 39).

$$\text{Dosis}_{CbPt} = \text{AUC}_{\text{diana}} \times (\text{TFG} + 25) \quad \text{Ecuación (1)}$$

$$\text{Dosis}_{CbPt} = \text{AUC}_{\text{diana}} \times 0,134 \times P + \frac{(218 \times P) \times [1 - 0,00457 \times E]}{[Cr]} \times (1 - 0,314 \times S) \quad \text{Ecuación (2)}$$

Dosis en mg; AUC: área bajo la curva diana en mg·min/mL y TFG en mL/min; Cr: creatinina sérica en mMolar; E: edad en años; P: peso en Kg; S: sexo (1=mujer; 0=hombre).

Una alternativa más a la individualización de la dosis de CbPt es manejar concentraciones plasmáticas y modelos no compartimentales o compartimentales con soporte de la metodología bayesiana. Finalmente, se ha propuesto (40) la individualización de la dosis de CbPt por la toxicidad limitante predefinida para cada paciente, mediante parámetros farmacodinámicos y modelos lineales (ecuación 3).

$$\text{Dosis}_{CbPt} = \frac{0,091 \times Cl_{Cr}}{SC} \times \% \text{RPdN} + 86 \quad \text{Ecuación (3)}$$

Dosis en mg/m²; Cl_{Cr} : aclaramiento de creatinina sérica en mL/min; SC: superficie corporal en m²; % RPdN: porcentaje de reducción plaquetar deseada en el nadir

TABLA 2. *Fórmulas utilizadas para el cálculo del aclaramiento plasmático de creatinina, o la tasa de filtración glomerular.*

<p>Crookroft-Gault</p> $\text{Cl}_{\text{Cr}} = \frac{(140 - E) \times P}{[72 \times \text{Cr}]} \times S$ <p>S (1= hombre; 0,85= mujer)</p>	<p>Jelliffe</p> $\text{Cl}_{\text{Cr}} = \frac{S \cdot (98 - (0.8 \cdot (E - 20)))}{[\text{Cr}]}$ <p>S (1= hombre; 0,9= mujer)</p>
<p>Jelliffe modificada</p> $\text{Cl}_{\text{Cr}} = \frac{S \cdot \text{SC} \cdot (98 - (0.8 \cdot (E - 20)))}{[\text{Cr} \cdot 1.73]}$ <p>S (1= hombre; 0,9= mujer)</p>	<p>Wright</p> $\text{TFG} = \frac{(6580 - 38.8 \cdot E) \cdot \text{SC} \cdot S}{[\text{Cr}]}$ <p>S (1= hombre; 0,00832= mujer)</p>
<p>MDRD-4</p> $\text{TFG} = 186 \cdot \text{Cr}^{-1.154} \cdot E^{-0.203} \cdot S \cdot R$ <p>S (1= hombre; 0,742= mujer)</p>	

TFG: Tasa de filtración glomerular en ml/min; Clcr: aclaramiento plasmático de creatinina en ml/minuto; Cr: creatinina sérica en mg/dL; E: edad en años; P: peso real en Kg; SC: superficie corporal en m²; R: raza (1= caucásica; 1,210= negra). S: sexo.

2. PACIENTES Y MÉTODOS

Los Servicios de Oncología de los Hospitales Universitario Dr. Peset de Valencia y Virgen de los Lirios de Alcoy, han reclutado los 24 pacientes varones (población total) siguiendo el protocolo de estudio farmacocinético, aprobado en 2005 por los respectivos comités éticos de investigación clínica. Todos los pacientes son hombres diagnosticados de CPNM en estadio avanzado, no tratados anteriormente, que reciben el esquema gemcitabina-CbPt (gemcitabina 1250 mg/m², en perfusión IV durante 30 min, días 1 y 8, seguido de CbPt en perfusión IV de 60 min, día 1). Para esta muestra de pacientes (Tabla 3) se han definido dos grupos: 15 Ancianos (de más de 70

años) y 9 Adultos (de menos de 65 años), ambos dosificados con la fórmula de Calvert y estimación del Cl_{Cr} con la ecuación de Cockcroft-Gault, (Calvert-CG) para un AUC diana de CbPt de 4 y 5 mg·min/mL, respectivamente. A cada paciente se le extrajeron tres muestras de sangre (Cp) postperfusión IV, entre 1-2 horas (Cp1), 3-5 horas (Cp2) y 12-24 horas (Cp3).

TABLA 3. *Características biométricas de los 24 pacientes con CPNM.*

Parámetro	Total (N= 24)	Adultos (N=9)	Ancianos (N= 15)
Edad (años)	69 (10,28)	59 (6,17)	77 (2,71)
Peso (kg)	70 (10,01)	73 (10,14)	69 (10,04)
Talla (cm)	166 (0,05)	169 (3,78)	164 (5,16)
IMC (Kg/m ²)	25,4 (3,43)	25,4 (3,39)	25,7 (3,49)
Crs (mg/dL)	1,0 (0,26)	0,87 (0,15)	1,1 (0,29)
Dosis administrada (mg)	443 (151,15)	615 (90,52)	338 (58,51)

Valores medios y desviación estándar, Crs: concentración de creatinina plasmática, IV: perfusión intravenosa, IMC Índice de masa corporal.

En las muestras de plasma ultrafiltrado se valoró el platino libre (no unido a proteínas) tras adaptación de un método de espectrofotometría de absorción atómica de llama (11). La concentración plasmática de CbPt se estableció de acuerdo a su razón molar Pt:CbPt. El método analítico se ha validado para la linealidad de 0,1 y 91,2 mg/mL con un error relativo inferior a 10,6% (exactitud) y un coeficiente de variación intradía e interdía inferior a 8,1% (precisión); el límite de cuantificación fue de 0,05 mg/L.

El modelo farmacoestadístico para CbPt se estableció utilizando la regresión no lineal por mínimos cuadrados extendidos, con doble precisión y estimación condicional de primer orden (FOCE), implementada en el programa NONMEM 5,0 (41). Los modelos farmacocinéticos poblacionales se han caracterizado con las Cp experimentales de la población total (Modelo PK1) y de la subpoblación de ancianos (Modelo PK2). Se ha utilizado el modelo bicompartimental

IV con eliminación de primer orden (42). El Cl_{CbPt} se modeló con las covariables edad, peso, índice de masa corporal (IMC), C_p , de creatinina plasmática y Cl_{Cr} . El modelo seleccionado (ecuación 4) indica que el Cl_{CbPt} disminuye proporcionalmente a medida que aumenta la edad del paciente.

$$Cl_{CbPt} = \text{theta}(1) - \text{EDAD} \times \text{theta}(5) \quad \text{Ecuación (4)}$$

La variabilidad interindividual del Cl_{Cr} y V_c se ha modelado de forma exponencial y las microconstantes k_{12} y k_{21} de forma aditiva. La variabilidad residual se modeló utilizando el modelo aditivo exponencial. La bondad del ajuste se ha evaluado mediante las representaciones gráficas de la C_p experimental frente a tiempo de muestreo, o de las C_p poblacional e individual, respectivamente; también de los valores residuales frente a la C_p predicha poblacional y de estos frente al tiempo. El valor de la función mínimo objetiva (FMO) determinó el modelo a seleccionar.

Con los parámetros farmacocinéticos poblacionales y sus variabilidades, se han estimado los parámetros individuales de Cl_{CbPt} y AUC, mediante la metodología bayesiana (posthoc de NONMEM). La exactitud y precisión de los parámetros Cl_{CbPt} , AUC y dosis individualizada de CbPt, según los dos modelos farmacocinéticos propuestos, se han expresado como el error relativo medio (ERM, ecuación 5) y la raíz cuadrada del error cuadrático medio (RMSE, ecuación 6), utilizando como referente la fórmula de Calvert-CG, los valores de AUC diana predefinidos han sido 4 mg·min/mL para ancianos y 5 mg·min/mL para adultos.

$$\text{ERM} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{Cl_i (\text{Calvert - CG}) - Cl_i (\text{estimado})}{Cl_i (\text{Calvert - CG})} \quad \text{Ecuación (5)}$$

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (Cl_i (\text{Calvert - CG}) - Cl_i (\text{estimado}))^2} \quad \text{Ecuación (6)}$$

N: número de pacientes; Cl_i (Calvert-CG): aclaramiento de CbPt del paciente i calculado con la fórmula de Calvert y estimación del Cl_{Cr} , a partir de la ecuación de Cockcroft-Gault; Cl_i (estimado): aclaramiento de CbPt del paciente i estimado mediante metodología bayesiana.

Con el objetivo de cuantificar la mejora en la individualización de CbPt que proporciona la monitorización de sus concentraciones plasmáticas y los modelos PK1 y PK2, se propone como indicador de calidad que al menos el 80% de los pacientes presenten un valor de AUC calculada, cuya diferencia con el AUC diana predefinida no sea superior a $\pm 20\%$.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Hasta el momento, la experiencia clínica ha demostrado que los pacientes con CPNM en estadio avanzado, tratados con el esquema gemcitabina - CbPt presentan, en función de la edad, distinto perfil de toxicidad. Por ello, en la práctica asistencial se recurre a disminuir la dosis de CbPt en pacientes de edad superior a 70 años dirigiendo el AUC diana a 4 mg·min/mL y utilizando la fórmula de Calvert-CG para su individualización posológica a pesar de la ausencia de validación en este grupo de población. Huitema y col (9) para una población de 10 pacientes, 1 hombre y 9 mujeres, de 44 años de edad media (entre 25 y 48 años) obtienen un valor de 116,5 mL/min para el Cl_{CbPt} y de 14,4 L para el Vd del compartimento central (Vc). Ekhart y col (37), en una población de 218 pacientes, 107 mujeres y 71 hombres, de edad media de 48 años (entre 16 y 75 años) indican que el Cl_{CbPt} es de 138,8 mL/min.

En la Tabla 4 se muestran los parámetros farmacocinéticos poblacionales de CbPt libre, calculados para la población total (modelo PK1) y con la muestra de ancianos (modelo PK2); en ambos grupos el Cl_{CbPt} está relacionado con la edad de modo que para un paciente de 44 años se estima un Cl_{CbPt} de 162,7 mL/min (modelo PK1) o de 101,41 mL/min (modelo PK2). Estas diferencias con los datos precedentes explicarían alguna de las limitaciones de los modelos farmacocinéticos propuestos y ponen de manifiesto la necesidad de caracterizar el grupo de edad de los pacientes al que se dirigen los esfuerzos de individualización de la dosis de CbPt ya que estimar adecuadamente el Cl_{CbPt} es punto crítico para alcanzar el valor de AUC diana.

TABLA 4. Tendencia central y variabilidad de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de carboplatino libre en la población total y subpoblación de pacientes ancianos.

Parámetros (ES%)	Total (N=24) (E:47-81 años)	Ancianos (N=15) (E:71-81 años)
Cl _{CbPt} (mL/min)	[291,67-2,93·E]	[153,33-1,18·E]
K ₁₂ (h ⁻¹)	0,613 (48,3)	0,76 (64,9)
K ₂₁ (h ⁻¹)	0,547 (11,1)	0,552 (14,6)
Vc (L)	6,95 (69,4)	4,94 (16,3)
Variabilidad interindividual		
Cl	4,91 (64,5)	6,52 (110,6)
K ₁₂	20 (fija)	20 (fija)
K ₂₁	20 (fija)	20 (fija)
Vc	37,0 (50,7)	32,55 (115,1)
Variabilidad residual		
Aditiva	0,021 (124,6)	0,0289 (80,1)
Exponencial	0,05 (44,4)	0,056 (63,5)
FMO	-6,324	10,399

Modelo PK1 Cl_(CbPt) (L/h)= [17,5 (45,1)-E·0,176 (57,4)].

Modelo PK2 Cl_(CbPt) (L/h)= [9,2 (0)-E·0,0705 (16,3)].

Hasta el momento el estándar de práctica asistencial para calcular la dosis de CbPt es el Cl_{CbPt} determinado por la fórmula de Calvert, a pesar de estar aceptado (12, 38) que cuando se sustituye el método isotópico de cálculo de la TFG, por las ecuaciones de CG o de Jelliffe, se subestima la dosis CbPt de manera que el 20% o el 37% de los pacientes reciben, respectivamente, el 20% menos de la dosis (6). Se llega de este modo a la conclusión que la dosis de CbPt, para un AUC objetivo, es dependiente de la fórmula aplicada para el cálculo de la función renal y la propuesta de un factor de corrección requiere su evaluación prospectiva.

La Tabla 5 informa del Cl_{CbPt} individual estimado con los diferentes modelos. La exactitud y precisión de estos valores (Tabla 6) se ha establecido tomando como referente el valor proporcionado por el estándar (ecuación de Calvert-C-G). Para la población de adultos (9 pacientes de edad inferior a 65 años) las ecuaciones manejadas infraestimarían hasta el 14% (Jelliffe y Jelliffe modificada), 3% (modelo PK1), 2% (Wright) y, sobreestimarían el 35% (Chatelut) y 3% (MDRD-4). Para la población de ancianos (15 pacientes de edad superior a 70 años), las ecuaciones manejadas subestimarían hasta el 31% (Jelliffe y Jelliffe modificada), 24 % (modelo PK2) y 19% (modelo PK1) y, sobreestimarían el 38% (Chatelut), 21% (MDRD-4) y 3% (Wright); estas diferencias se transferirían a la dosis de CbPt en tendencia y magnitud. Así, para el modelo PK1, el ERM de la dosis en los adultos es de 0,05 (0,01 a 0,09) y en los ancianos de 0,19 (0,13 a 0,26); para el modelo PK2, el ERM en ancianos es 0,25 (0,19 a 0,30). La aparente mayor exactitud del modelo PK1 respecto al modelo PK2 es consecuencia de las diferencias de edad entre ambas subpoblaciones manifestándose como una factor o covariable de confusión.

Aplicando como estándar la determinación de la TFG por isotopía (6) se identifican tendencias semejantes a los valores obtenidos en nuestra muestra de pacientes recomendando, por su exactitud, la fórmula de Wright cuando el Cl_{Cr} se sitúa dentro de la normalidad; este dato es asimilable al comportamiento del modelo PK1. Sin embargo, para valores de Cl_{Cr} entre 50 a 70 mL/min ambas fórmulas sobreestimarían la dosis de CbPt un 8% y un 19%, respectivamente. Al utilizar como estándar la ecuación de C-G otros autores (12) encuentran para la fórmula de Jelliffe (no considera la superficie corporal) que sobreestimaría la dosis de CbPt en pacientes asiáticos, de menor IMC que los caucásicos. En consecuencia, es necesario seguir profundizando para alcanzar un consenso sobre la fórmula a utilizar para el cálculo del Cl_{CbPt} y determinar así el alcance o punto límite de variabilidad clínicamente aceptable, para los pacientes y los profesionales, en el cálculo de la dosis aunque actualmente se describen variaciones, entre la dosis empírica e individualizada de CbPt, de hasta el 35%.

TABLA 5.- Cl_{CbPt} libre estimado con las fórmulas de Calvert y Chatelut y los modelos poblacionales PK1 y PK2. NA: no aplicable.

		Cl CbPt libre (mL/min) calculado con las fórmulas							
		Calvert con				Chatelut	Modelo		
		C-G	Jellife	Jellife modificada	Wright		MDRD-4	PK1	PK2
Adultos		147,15	134,14	171,65	146,62	153,48	191,96	151,72	NA
		103,24	96,56	101,09	105,64	115,88	136,33	113,70	NA
		129,85	91,8	81,88	114,56	106,29	180,32	113,92	NA
		155,82	147	183,41	158,15	175,97	208,63	143,18	NA
		110,5	87,8	78,79	102,87	104,96	152,15	109,12	NA
		103,63	86,2	77,97	98,59	104,46	141,98	102,32	NA
		107,33	89,4	87	102,23	105,47	144,47	112,83	NA
		115,12	98,33	98,13	113,52	116,49	154,93	101,05	NA
		116,34	113,11	124,36	121,34	139,29	156,28	107,84	NA
Ancianos		70,05	64,14	51,43	71,98	77,65	89,41	71,32	65,76
		84,73	75,8	44,43	89,61	101,61	120,51	60,68	58,04
		84,6	69,73	34,64	83,83	93,28	123,66	65,58	61,12
		91,17	84,11	63,03	95,44	112,2	128,78	81,29	69,15
		82,93	70	47,76	82,14	87,73	114,3	73,36	66,46
		80,56	66,67	35,44	79,77	86,92	115	61,67	61,14
		60,08	59,4	48,18	64,77	73,11	72,82	49,56	49,66
		83,13	89,5	79,89	94,52	124,37	114,34	70,84	64,56
		58,63	55,12	40,18	61,4	67,58	72,11	63,70	60,18
		104,33	91,5	66,19	104,99	124,89	153,19	68,62	64,30
		92,08	106,71	117,81	105,96	143,16	123,16	69,64	65,65
		98,28	90,5	75,41	98,55	124,63	142,81	61,43	59,32
		71,21	71,18	59,81	76,36	93,63	93,97	62,14	59,39
		115,28	92,5	62,51	109,09	125,16	172,77	75,54	67,00
	93,12	74,09	45,64	89,36	94,36	133,4	66,67	64,06	

TABLA 6, *Exactitud y precisión del Cl_{CbPt} libre estimado con los modelos estudiados y la fórmula de Calvert-CG como estándar.*

Modelo	ERM		RECM (mL/min)	
	Adultos	Ancianos	Adultos	Ancianos
Jelliffe	0.14±0.08 (0.08; 0.19)	0.08±0.10 (0.03; 0.13)	18.77	11.89
Jelliffe modificada	0.13±0.25 (-0.03; 0.29)	0.31±0.23 (0.19; 0.42)	26.03	22.45
Wright	0.02±0.05 (-0.01; 0.06)	-0.03±0.06 (-0.06; 0.00)	6.52	33.22
MDRD-4	-0.03±0.11 (-0.10; 0.04)	-0.21±0.15 (-0.28; -0.13)	13.84	17.64
Chatelut	-0.35±0.03 (-0.37; -0.33)	-0.38±0.09 (-0.42; -0.34)	42.43	23.99
PK1	0.03±0.07 (-0.03; 0.08)	0.19±0.13 (0.13; 0.26)	9.69	22.02
PK2	NA	0.24±0.12 (0.18; 0.31)	NA	25.82

Valores positivos en el ERM indican infraestimación y valores negativos supraestimación. (error relativo medio, ERM, valor medio ± desviación estándar e intervalo de confianza 95%).

El AUC es el parámetro farmacocinético del CbPt mejor estudiado en relación a su eficacia y toxicidad (10, 11). En este trabajo, para valorar la mejora, que proporciona la monitorización de las Cp, a la individualización de la dosis de CbPt en ancianos se ha determinado el porcentaje de pacientes que presentan un valor de AUC estimada con diferencias inferiores a $\pm 20\%$ respecto del AUC diana (Figura 2). En la población de ancianos, sólo un 20% alcanza esta condición; es decir, estarían bien dosificados para el modelo PK2. Este porcentaje se eleva a un 40% de los pacientes para el modelo PK1. A tenor de estos resultados, el cálculo del Cl_{CbPt} con la fórmula de Calvert sería mejorable si se acepta la monitorización de las Cp de CbPt como base del cálculo del Cl_{CbPt} mediante los modelos poblacionales

establecidos. Esta práctica, en pacientes ancianos puede asociarse a una mejora en la individualización de la dosis y reducción de los efectos adversos del CbPt, aspectos que hasta el momento están pendientes de evidencia científica (2).

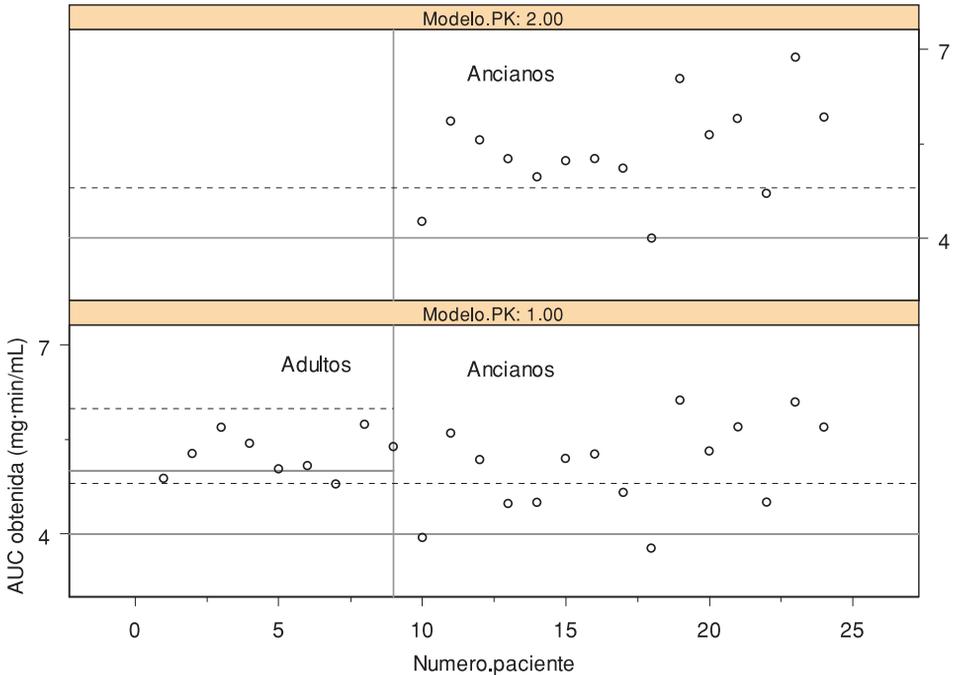


FIGURA 2. **AUC individual de carboplatino, estimado por los modelos PK1 y PK2.** La línea continua indica el valor del AUC diana (adultos: 5 mg.min/mL, ancianos 4 mg.min/mL). La línea discontinua representa el valor de AUC aceptable (+20% del AUC diana). Adultos: Número de paciente del 1 al 9; Ancianos: Número de paciente del 10 al 24.

4. CONCLUSIÓN

La estimación del aclaramiento de carboplatino libre, a partir de sus concentraciones plasmáticas, en la muestra de 24 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, informa de la sobredosificación en los pacientes (19-30%) con el estándar de práctica (fórmula de Calvert). Esta condición proporciona mayor exposición de los pacientes al fármaco ya que el AUC estimada es, en general, superior

al AUC diana (5 mg·min/mL para adultos y 4 mg·min/mL para ancianos). No obstante, los modelos poblacionales descritos necesitan su validación con una nueva población de pacientes para aproximar, de manera individual, el valor de AUC real al valor de AUC diana.

5. AGRADECIMIENTOS

A Mercedes Carril, Mónica Tallón y Begoña Porta del grupo de trabajo de CbPt en ancianos.

A la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana por la subvención del proyecto de investigación, referencia: CS2007-AP-055.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) ESTRATEGIA EN CÁNCER DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. Madrid 2006.
- (2) GRIDELLI, C.; LANGER, C.; MAIONE, P.; ROSSI, A. Y SCHILD, S.E. (2007) Lung Cancer in the Elderly. *J. Clin. Oncol.* 25: 1898-1907.
- (3) SIMON, G.; SHARMA, A.; LI, X.; HAZELTON, T.; WALSH, F.; WILLIAMS, A.; CHIAPPORI, C.; HAURA, E.; TANVETANON, T.; ANTONIA, S.; CANTOR, A. Y BEPLER, G. (2007) Feasibility and Efficacy of Molecular Analysis-Directed Individualized Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 25: 2741-2746.
- (4) COBO, M.; ISLA, D.; MASSUTI, B.; MONTES, A.; SANCHEZ, J.M.; PROVENCIO, M.; VINOLAS, N.; PAZ-ARES, L.; LOPEZ-VIVANCO, G.; MUNOZ, M.A.; FELIP, E.; ALBEROLA, V.; CAMPS, C.; DOMINE, M.; SANCHEZ, J.J.; SANCHEZ-RONCO, M.; DANENBERG, K.; TARON, M.; GANDARA, D. Y ROSELL, R. (2007) Customizing Cisplatin Based on Quantitative Excision Repair Cross-Complementing 1 mRNA Expression: A Phase III Trial in Non-Small-Cell Cancer. *J. Clin. Oncol.* 25: 2747-2754.
- (5) LEWIS, J.H.; KILGORE, M.L.; GOLDMAN, D.P. TRIMBLE, E.L.; KAPLAN, R.; MONTELLO, M.J.; HOUSMAN, M.G. Y ESCARCE, J.J. (2003) Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 21: 1383-1389.
- (6) DOOLEY, M.J.; POOLE, S.G.; RISCHIN, D. Y WEBSTER, L.K. (2002) Carboplatin dosing: gender bias and inaccurate estimates of glomerular filtration rate. *Eur J. Cancer.* 38 (1): 44-51.
- (7) PEPE, C.; HASAN, B. Y WINTON, T. (2006). Adjuvant chemotherapy in elderly patients: An analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and Intergroup BR 10. *J. Clin. Oncol.* 24:366s. (Abstr 7009).
- (8) ANDO, M.; MINAMI, H.; ANDO, Y.; SAKA, H.; SAKAI, S.; YAMAMOTO, M.; SASAKI, Y.; SHIMOKATA, K. Y HASEGAWA, Y. (2000) Multi-Institutional Validation Study of Carboplatin Dosing Formula Using Adjusted Serum Creatinine Level. *Clinical Cancer Research* 6: 4733-4738.

- (9) HUITEMA, A.D.R.; MATHÔT, R.A.A.; TIBBEN, M.M.; SCHELLENS, J.H.M.; RODENHUIS, S. Y BEIJNEN, J.H. (2000) Validation of the techniques for the prediction of carboplatin exposure; Application of Bayesian methods. *Clin. Pharmacol. Ther.* 67: 621-630.
- (10) GORE, M. (2003). Carboplatin Equals Cisplatin: But How Do I Prescribe it? *J. Clin. Oncol.* 21:17, 1-3.
- (11) KLOFT, C.; SIEGERT, W. Y JAEHDE, U. (2003) Individualised dosing strategy for high-dose CbPt in patients with germ cell cancer. *British Journal of Cancer* 89: 787-794.
- (12) NAGAO, S.; FUJIWARAA, K.; IMAFUKU, N.; KAGAWA, R.; KOZUKA, Y.; ODA, T.; MAEHATA, K.; ISHIKAWA, H.; KOIKE, H.; AOTANI, E. Y KOHNO, I. (2005) Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula. *Gynecologic Oncology.* 99: 327-333.
- (13) SEDERHOLM, C. (2002) Gemcitabine versus Gemcitabine/Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Preliminary Findings in a Phase III Trial of the Swedish Lung Cancer Study Group. *Semin. Oncol.* 29 (Supl 9) 50-54.
- (14) WANG, L.; WU, X.; HUANG, M.; CAI, J.; XU, N. Y LIU, J. (2007) The efficacy and relationship between peak concentration and toxicity profile of fixed-dose-rate gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 60: 211-218.
- (15) AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta: American Cancer Society 2007.
- (16) http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm#5 (Acceso el 22-8-2007).
- (17) PFISTER, D.G.; JOHNSON, D.H.; AZZOLI, C.G.; SAUSE, W.; SMITH, T.J.; BAKER, S. JR.; OLAK, J.; STOVER, D.; STRAWN, J.R.; TURRISI, A.T. Y SOMERFIELD, M.R. (2004) American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J. Clin. Oncol.* 22: 330-353.
- (18) DEBALDO, C.; MICHIELS, S.; SYZ, N.; SORIA, J.C.; LE CHEVALIER, T. Y PIGNON, J.P. (2004) Benefits of adding a drug to a single agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *JAMA.* 292: 470-484.
- (19) SEDERHOLM, C.; HILLERDAL, G.; LAMBERG, K.; KÖLBECK, K.; DUFMATS, M.; WESTBERG, R. Y GAWANDE, S.R. (2005) Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 23: 8380-8388.
- (20) GEORGOULIAS, V.; ARDAVANIS, A.; TSIAFAKI, X.; AGELIDOU, A.; MIXALOPOULOU, P.; ANAGNOSTOPOULOU, O.; ZIOTOPOULOS, P.; TOUBIS, M.; SYRIGOS, K.; SAMARAS, N.; POLYZOS, A.; CHRISTOU, A.; KAKOLYRIS, S.; KOUROUSSIS, C.; ANDROULAKIS, N.; SAMONIS, G. Y CHATZIDAKI, D. (2005) Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 23: 2937-2945.
- (21) PUJOL, J.L.; BRETON, J.L. ; GERVAIS, R.; REBATTU, P.; DEPIERRE, A.; MORERE, J.F. ; MILLERON, B. ; DEBIEUVRE, D.; CASTÉRA, D.; BOUQUET, P.J.; MORO-SIBILOT, D.; LEMARIÉ, E.; KESSLER, R.; JANICOT, H.; BRAUN, D.; SPAETH, D.; QUANTIN, X. Y CLARY, C. (2005) Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in ad-

- vanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann. Oncol.* 16: 602-610.
- (22) GRIDELLI, C.; GALLO, C.; SHEPHERD, F.A.; ILLIANO, A.; PIANTEDOSI, F.; ROBBIATI, S.F.; MANZIONE, L.; BARBERA, S.; FRONTINI, L.; VELTRI, E.; FINDLAY, B.; CIGOLARI, S.; MYERS, R.; IANNIELLO, G.P.; GEBBIA, V.; GASPARINI, G.; FAVA, S.; HIRSH, V.; BEZJAK, A.; SEYMOUR, L. Y PERRONE, F. (2003) Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 21: 3025-3034.
- (23) D'ADDARIO, G.; PINTILIE, M.; LEIGHL, N.B.; FELD, R.; CERNY, T. Y SHEPHERD, F.A. (2005) Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J. Clin. Oncol.* 23: 2926-2936.
- (24) PUJOL, J.L.; BARLESI, F. Y DAURES, J.P. (2006) Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer.* 51: 335-345.
- (25) AUTORES NO LISTADOS (1999) Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 91 (1): 66-72.
- (26) SCHILLER, J.A.; HARRINGTON, D.; VELAN, C.P.; LANGER, C.; SANDLER, A.; KROOK, J.; ZHU, J. Y JOHNSON, D.H. EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP. (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 346: 92-98.
- (27) NOVELLO, S.; LONGO, M. Y GIAJ, M. (2007) Toward Therapies Tailored to Patients Characteristics. *J. Thorac. Oncol.* 2: 38-41.
- (28) HERBST, R.S.; PRAGER, D.; HERMANN, R. FEHRENBACHER, L.; JOHNSON, B.E.; SANDLER, A.; KRIS, M.G.; TRAN, H.T.; KLEIN, P.; LI, X.; RAMIES, D.; JOHNSON, D.H. Y MILLER, V.A. TRIBUTE INVESTIGATOR GROUP. (2005) TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 23: 5892-5899.
- (29) GATZEMEIER, U.; PLUZANSKA, A.; SZCZESNA, A. (2004) Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 5-8; New Orleans, Louisiana. Abstract 7010.
- (30) MILLER, V.A.; HERBST, R.S. Y PRAGER, D. (2004) Long survival of never smoking non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with erlotinib HCl (OSI-774) and chemotherapy: sub-group analysis of TRIBUTE. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 5-8, New Orleans, Louisiana. Abstract 7061.
- (31) GIACCONE, G.; HERBST, R.S. MANEGOLD, C. SCAGLIOTTI, G.; ROSELL, R.; MILLER, V.; NATALE, R.B.; SCHILLER, J.H.; VON PAWEL, J.; PLUZANSKA, A.; GATZEMEIER, U.; GROUS, J.; OCHS, J.S.; AVERBUCH, S.D.; WOLF, M.K.; RENNIE, P.; FANDI, A. Y

- JOHNSON, D.H. (2004) Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J. Clin. Oncol.* 22: 777-784.
- (32) HERBST, R.S.; GIACCONE, G.; SCHILLER, J.H.; NATALE, R.B.; MILLER, V.; MANEGOLD, C.; SCAGLIOTTI, G.; ROSELL, R.; OLIFF, I.; REEVES, J.A.; WOLF, M.K.; KREBS, A.D.; AVERBUCH, S.D.; OCHS, J.S.; GROUS, J.; FANDI, A. Y JOHNSON, D.H. (2004) Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial—INTACT 2. *J. Clin. Oncol.* 22: 785-794.
- (33) ROSELL, R.; DANIEL, C. Y RAMLAU, R. (2004) Randomized phase II study of cetuximab with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 5-8; New Orleans, Louisiana. Abstract 7012.
- (34) SANDLER, A.; GRAY, R.; PERRY, M.C. PERRY, M.C.; BRAHMER, J.; SCHILLER, J.H.; DOWLATI, A.; LILENBAUM, R. Y JOHNSON, D.H. (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 355: 2542-2550.
- (35) JEROME, E. Y GROOPMAN, L. M. I. (1999) Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 91: 1616-1634.
- (36) GRACIA, S.; MONTAÑES, R.; BOVER, J.; CASES, A.; DEULOFEU, R.; DE FRANCISCO, A. Y ORTE L. (2006) Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Química Clínica* 25 (5): 423-430.
- (37) EKHAART, C.; DE JORGE, M.E.; HUITEMA, A.D.R. Y SCHELLENS J.H.M. (2006) Flat dosing of carboplatin is justified in adult patients with normal renal function. *Clin. Cancer Res.* 12 (21): 6502-6508.
- (38) WRIGHT, J.G.; BODDY, A.V.; HIGHLEY, M.; FENWICK, J.; MCGILL, A. Y CALVERT, A.H. (2001) Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br. J. Cancer.* 84: 452-459.
- (39) CHATELUT, E.; CANAL, P.; BRUNNER, V.; CHEVREAU, C.; PUJOL, A.; BONEU, A.; ROCHÉ, H.; HOUIN, G. Y BUGAT, R. (1995) Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J. Natl. Cancer Inst.* 87(8): 573-580.
- (40) EGORIN, M.J.; REYNO, L.M.; CANETTA, R.M.; JODRELL, D.I.; SWENERTON, K.D.; PATER, J.L.; BURROUGHS, J.N.; NOVAK, M.J. Y SRIDHARA, R. (1994) Modeling toxicity and response in carboplatin-based combination chemotherapy. *Semin. Oncol.* 21(5 Suppl 12): 7-19.
- (41) LINDSTROM, M.J. Y BATES, T.M. (1990) Nonlinear mixed effects models for repeated measures. *Biometrics.* 46: 673-687.
- (42) SHEN, M.; SCHILDER, R.J.; OBASAJU, C. Y GALLO, J.M. (2002) Population pharmacokinetic and limited sampling models for carboplatin administered in high-dose combination regimens with peripheral blood stem cell support. *Cancer Chemoter. Pharmacol.* 50: 243-250.