

INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

# **BASES POSOLÓGICAS EN ONCOLOGÍA**

Discurso del

Excmo. Sr. D. N. VÍCTOR JIMÉNEZ TORRES

Leído en la sesión del día 1 de marzo de 2007  
para su ingreso como Académico de Número

Y contestación del

Excmo. Sr. D. José Luis Vila Jato



**Madrid, 2007**

© N. Víctor Jiménez Torres  
Edición de 300 ejemplares

**BASES POSOLÓGICAS  
EN ONCOLOGÍA**

I.S.B.N.: 978-84-9826-197-4  
Depósito Legal: V-701-2007  
victor.jimenez@uv.es

Imprime: Editorial Ecir, S.A. (Valencia)

*A Isabel, mi mujer, por su cariño, su arte  
y su paciencia sin límite.*

*A mis hijos Isabel M<sup>a</sup>, Susana, Beatriz y  
Víctor, por darme más de lo que merezco.*

*A mis nietas Isabel y Lucía, por ser el soplo  
de aire fresco en la familia.*

*A todos los que confían en su fuerza de  
voluntad como referente de vida.*

## ÍNDICE

1. Preámbulo . . . . .	11
2. Introducción . . . . .	13
3. Epidemiología del cáncer . . . . .	17
4. Factores influyentes en la individualización de la dosis en el paciente oncológico . . . . .	21
4.1. Parámetros Biométricos . . . . .	24
4.2. Parámetros Farmacocinéticos . . . . .	35
4.3. Parámetros Farmacodinámicos . . . . .	39
4.4. Parámetros Farmacogenéticos . . . . .	44
4.5. Parámetros Farmacoterapéuticos . . . . .	48
5. Individualización posológica en el paciente oncológico . . . . .	55
5.1. Métodos para individualizar las dosis de los antineoplásicos . . . . .	56
5.2. Modelos para individualizar las dosis de los antineoplásicos . . . . .	59
5.3. Causas limitantes de la monitorización de los antineoplásicos . . . . .	67
6. La respuesta en el paciente oncológico . . . . .	71
7. Epílogo . . . . .	75
8. Bibliografía . . . . .	77
9. Agradecimientos . . . . .	87
10. Contestación al Discurso de Ingreso . . . . .	89

Discurso del  
Excmo. Sr. D. N. VÍCTOR JIMÉNEZ TORRES

## 1. Preámbulo

---

*"He alcanzado la edad que me permite  
tratar al tiempo, personal y profesional,  
como nunca pude imaginar"*

Excma. Sra. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia  
Excmas. Sras. y Sres. Académicos  
Familiares y Amigos  
Señoras y Señores

Comenzar este discurso representa superar las emociones y los sentimientos que en estos momentos embargan mi ánimo y mi alma; porque en definitiva, todo aquello que en mi vida familiar, profesional y social, ha representado evolución o simplemente cambio, emerge con fuerza en este preciso instante, tan emotivo y tan entrañable.

Este acto de ingreso como académico de número a la Real Academia Nacional de Farmacia es síntesis de muchas dimensiones que confluyen en el reconocimiento de todos sus integrantes. En consecuencia, expreso mi agradecimiento a los profesores D. Antonio Doadrio, D. Bernabé Sanz y D. Alfonso Domínguez-Gil por ser los valedores de mi propuesta para formar parte de esta acrisolada Institución; igualmente deseo dejar constancia de mi gratitud a todos los compañeros académicos, con un recuerdo especial para su anterior presidente D. Juan Manuel Reol y para D. Angel Villar. También deseo recordar a los dos académicos depositarios de la medalla que me ha sido asignada: D. Nazario Díaz, un innovador en la ordenación de la Industria Farmacéutica Nacional y firme colaborador de esta Real Academia, y D. León Villanúa, ilustre profesor de Bromatología y referente internacional en el complicado mundo de los aromas.

Un punto de inflexión durante este Acto lo constituirá la contestación a mi discurso por parte del académico D. José Luis Vila, a quién me une una profunda amistad que se remonta a los mejores tiempos en Santiago de Compostela y en nuestra inolvidable y única "Fonseca". Su aceptación representó para mí un honor y la oportunidad de expresarle públicamente mi gratitud.

La secuencia cronológica que ha acompañado la génesis del contenido de este discurso se inicia con una reflexión sobre lo que cada persona va dejando a lo largo de su vida; en mi caso aprecio un camino con luces y sombras; con un trazado diferenciado que me ofrece una diversidad de vida que la convierten en eternamente deseable. Hoy es un día propicio para mirar el largo camino ya recorrido y para, en primer lugar, reafirmar mi vocación de estudiante de Farmacia y mi pasión por la actividad asistencial, docente e investigadora que realizo cada día.

Ahondando en esta reflexión, no puedo olvidarme de mis orígenes, mi familia y mi pueblo de Socuéllamos en donde pasé los primeros años de mi vida. En ésta, identifico con claridad los tres valores que siguen rigiendo la misma: la familia, el trabajo y la amistad. Por ello es grande la satisfacción que siento al poder agradecer en este lugar a mi mujer Isabel y a nuestros cuatro hijos (Isabel María, Susana, Beatriz y Víctor) el amor recibido y la comprensión hacia mi trabajo. Es también el momento de recordar a mis antiguos compañeros docentes de los Departamentos de Química Inorgánica de las Universidades de Santiago de Compostela y de Valencia y, a los actuales compañeros del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de esta misma Universidad. Para todos ellos mi cariño que hago extensivo a mis colegas del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia porque merecen toda mi gratitud por su confianza en los no pocos proyectos desarrollados y por su amistad sin límite. Un recuerdo muy emotivo para los amigos ya ausentes porque muchos de ellos, como vosotros, estarían encantados de compartir juntos este momento.

Con sentimiento de profunda gratitud deseo recordar a todos mis maestros, los presentes y los ausentes, con una mención especial para D. Jaime González Carreró del que aprendí, entre otras muchas cosas, a forjar la autocrítica en la vida y en el trabajo; para D. Rafael Cadórniga por mostrarme el camino profesional que ejerzo y para D. José María Plá por su amistad y su confianza profesional.

Termino este preámbulo convencido de que mi familia, mis compañeros y mis amigos, me han dado soporte y herramientas para que hoy pueda dedicarles estas breves palabras de sincero agradecimiento: ha sido una suerte disfrutar con todos vosotros las diferentes etapas vividas y las que tengo esperanza por vivir.

## 2. Introducción

---

La **investigación clínica** de medicamentos tiene por objetivo la búsqueda, el desarrollo y la comercialización de fármacos cada día más eficaces y seguros. El desarrollo clínico de un nuevo fármaco se enmarca en la metodología de los ensayos clínicos, con cuatro fases secuenciales que transfieren información para el diseño de estudios posteriores a la vez que proporcionan las bases farmacoterapéuticas para su aplicación en la práctica asistencial. Los ensayos clínicos en fase I definen y caracterizan la seguridad de cualquier nuevo fármaco o tratamiento farmacológico en humanos sanos; sin embargo, este paradigma no es aplicable en enfermedades como el cáncer porque los pacientes tienen un elevado riesgo de muerte, en un período muy corto de tiempo, a pesar de haber recibido un tratamiento farmacológico estándar. En consecuencia, los ensayos clínicos en Oncología, con nuevos fármacos o tratamientos, se inician frecuentemente en pacientes porque su alta toxicidad hace cuestionable su utilización en voluntarios sanos y porque en muchas ocasiones es la única posibilidad para prolongar la vida de los pacientes<sup>1,2</sup>. En el desarrollo de nuevos fármacos o nuevas indicaciones para Oncología, también se plantea la intención de alcanzar la máxima eficacia terapéutica posible y evitar la administración de dosis subterapéuticas, porque en los pacientes oncológicos es habitual manejar la dosis más alta posible para obtener la óptima actividad antitumoral sin toxicidad inaceptable.

Los **pacientes** con cáncer que reciben tratamiento quimioterápico presentan una elevada variabilidad en su respuesta farmacocinética, farmacodinámica y clínica, derivada de sus características fisiológicas y de su capacidad de absorción y de disposición (metabolismo y excreción) de los fármacos antineoplásicos que reciben. A esta situación contribuye, en mayor o menor medida, el resultado de las interacciones de los mismos con los lugares de acción (receptores), los polimorfismos genéticos y el entorno del paciente. Todas estas circunstancias proporcionan comportamientos diferenciadores en su respuesta, consecuencia de perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK-PD) casi únicos, en determinados pacientes. Estos perfiles PK-PD, no siempre compatibles con las estrictas condiciones exigidas a los fármacos antineoplásicos, explican por qué a pesar de utilizar los mismos criterios posológicos, en un aparentemente grupo homogéneo de pacientes, el resultado en algunos de ellos es fallo de tratamiento (pobre efecto antitumoral), mientras que otros pacientes presentan efectos tóxicos inaceptables.

La **terapia antineoplásica** es interdisciplinaria<sup>3</sup> porque integra los procesos de selección de esquemas de tratamiento, indicación, prescripción, transcripción, preparación, dispensación, administración del tratamiento y monitorización o seguimiento del paciente. Es asimismo compleja porque es altamente recomendable la doble validación de estos procesos; porque está en permanente actualización; porque su utilización y los resultados clínicos obtenidos presentan alta variabilidad. De hecho, para una misma indicación se disponen diferentes alternativas terapéuticas y criterios de utilización que genera variabilidad por los fármacos a seleccionar y sus posibilidades de combinación, por el número de ciclos, su frecuencia y dosis en cada uno de ellos, además de por los métodos de administración, la duración de los tratamientos y el tipo de seguimiento de la respuesta<sup>4,5</sup>. La Tabla 1 recoge algunas de las variables importantes relacionadas con los pacientes, el tumor, el tipo de fármacos antineoplásicos, los esquemas farmacoterapéuticos y la respuesta que evidencian la complejidad asistencial del paciente oncológico<sup>3</sup>.

**Tabla 1.** Factores determinantes de la terapia antineoplásica.

<b>Pacientes</b>
Edad, sexo, estado general, patologías concomitantes o insuficiencias de órganos, otros tratamientos, autonomía del paciente.
<b>Tumor</b>
Localización, histología (tipo, grado, receptores, oncogenes), extensión (local, regional o a distancia), tratamientos previos (oncológicos y no oncológicos).
<b>Fármacos</b>
Distintas dosis para un mismo fármaco según indicación, vía y método De estrecho índice terapéutico Distintos criterios de dosificación normalizada
<b>Esquemas antineoplásicos</b>
Con distintas combinaciones de fármacos y a diferentes dosis Con amplia variedad de tratamiento para la misma indicación Con uso empírico de acrónimos y abreviaturas Preparación individualizada y compleja Garantía de estabilidad de los fármacos Protección (seguridad) del técnico
<b>Toxicidad</b>
Causante de morbilidad farmacoterapéutica Dosis máximas limitantes (algunos citostáticos) En órganos vitales y no siempre reversible
<b>Administración</b>
Posibilidad de utilizar diferentes métodos y velocidades, a veces con sistemas de administración complejos
<b>Seguimiento de la respuesta</b>
Variables principal y subrogada manejada para determinar la efectividad y seguridad en el paciente

La **respuesta clínica** a los tratamientos antineoplásicos está influenciada por los factores descritos en la Tabla 1 y por otros cuyo origen es de tipo farmacocinético<sup>6</sup>, farmacodinámico<sup>7</sup> y farmacogenético<sup>8,9</sup> comprometiendo, igualmente, los mecanismos de acción y de resistencia de los antineoplásicos<sup>10,11</sup> (Tabla 2). En consecuencia, el control de su variabilidad ayudaría a obtener resultados más uniformes ya que, con idéntico tipo de cáncer y estadio y a pesar de utilizar los mismos criterios posológicos y esquemas de tratamiento, la respuesta clínica real se manifiesta con alta variabilidad<sup>12</sup>. Se justifica así la necesidad de realizar ajustes individualizados de las dosis de antineoplásicos en concordancia con el perfil genómico del paciente para llegar, en la misma medida que se disponga de información precisa, a la personalización de su tratamiento<sup>13</sup>.

**Tabla 2.** Parámetros que intervienen en la variabilidad de la respuesta terapéutica.

Parámetro	Origen de la variabilidad
Selección del esquema y de la dosis	Preferencia del médico; estado clínico de los pacientes
Dosis administrada	Problemas relacionados con la medicación (cumplimiento, errores)
Exposición sistémica al fármaco	Disposición del fármaco; interacciones farmacológicas y con alimentos; vía y método de administración; función alterada de órganos; polimorfismo genético (farmacogenómica)
Concentración de fármaco en biofase	Difusión celular; activación intracelular; sensibilidad del tumor
Índice terapéutico	Sensibilidad del paciente (ej: tratamiento previo)

El planteamiento general esbozado constituye el marco sobre el que se asienta este trabajo de revisión sobre las **Bases Posológicas en Oncología**. Éstas, en cualquier caso, deben estar soportadas por los principios básicos de la Medicina, de la Farmacología, de las Ciencias Farmacéuticas, de la Biología Molecular y la justa exigencia social de mejora en la calidad de vida de los pacientes. Conceptualmente, estas bases deben estar constituidas por directrices farmacoterapéuticas extraídas de la evidencia científica de modo que su aplicación permita la mejor práctica asistencial posible, en cada paciente y en cualquier situación, a través de estrategias posológicas superiores a las disponibles para que los procesos básicos de la cadena terapéutica se apliquen cada día con menor incertidumbre.

### 3. Epidemiología del cáncer

Los patrones geográficos de incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer<sup>14</sup> ofrecen disparidad entre las diferentes regiones del mundo, para un mismo tipo de tumor tal y como recoge la Tabla 3. Las tasas de incidencia (IR) y de mortalidad (MR) anual, para los cinco continentes y los 8 tipos de cáncer más comunes, se han extraído de la base de datos GLOBOCAN (IARC)<sup>15</sup>. Estos valores, estandarizados por la edad, se expresan por 100.000 personas-año tomando la población estándar mundial como población de referencia.

Como medida indirecta de la supervivencia se ha calculado el cociente entre la tasa de mortalidad (MR) y la tasa de incidencia (IR), de forma que un resultado cercano a 1 indica una supervivencia baja como sucede para los cánceres de hígado, pulmón y esófago.

**Tabla 3.** Epidemiología mundial del cáncer<sup>16</sup>. Estimación anual de las tasas de incidencia y mortalidad<sup>a</sup>.

Cáncer	Incidencia Nº	Mortalidad nº	Hombres			Mujeres		
			IR	MR	MR:IR	IR	MR	MR:IR
<b>Todas localizaciones (excepto piel)</b>	10.864.499	6.724.931	209,6	137,7	0,66	161,5	92,2	0,57
Norte América	1.570.520	631.971	398,4	153,0	0,38	305,1	112,1	0,37
Oceanía	103.725	44.423	349,7	149,1	0,43	280,3	103,4	0,37
Europa	2.820.771	1.701.472	290,7	180,8	0,62	209,7	103,6	0,49
Centro y Sur-América	766.575	436.638	198,9	122,6	0,62	182,2	99,2	0,54
Asia	4.878.952	3.355.928	167,0	124,3	0,74	126,1	79,9	0,63
África	649.760	506.112	126,0	104,1	0,83	121,0	92,6	0,77
<b>Pulmón</b>	1.352.321	1.179.074	35,5	31,2	0,88	12,1	10,3	0,85
<b>Mama</b>	1.152.161	411.093	-	-	-	37,5	13,2	0,35
<b>Colon y recto</b>	1.023.256	529.020	20,1	10,2	0,51	14,6	7,6	0,52
<b>Estómago</b>	933.293	699.803	22,0	16,3	0,74	10,3	7,9	0,77
<b>Próstata</b>	679.060	221.036	25,3	8,2	0,32	-	-	-
<b>Hígado</b>	626.241	598.412	15,7	14,9	0,95	5,8	5,7	0,98
<b>Cérvix</b>	493.100	273.449	-	-	-	16,2	9,0	0,56
<b>Esófago</b>	462.102	385.877	11,5	9,6	0,83	4,7	3,9	0,83

<sup>a</sup> Todas las tasas están estandarizadas por la edad, tomando la población estándar mundial como población de referencia, y expresadas por 100.000 personas-año, periodo 1995-2002; IR: tasa de incidencia; MR: tasa de mortalidad; MR:IR: cociente entre MR e IR.

La evidente variabilidad en las tasas de incidencia y mortalidad recogidas en la Tabla 3, consecuencia de las complejas interacciones sobre características no modificables (por ejemplo, susceptibilidad genética y edad) y otros factores de riesgo (por ejemplo, tabaco, agentes infecciosos, dieta y actividad física), no resta importancia a las cifras estimadas para el año 2002 de 11 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo, 7 millones de muertes por cáncer y una prevalencia de 25 millones de personas con cáncer. Diversas intervenciones pueden llevarse a cabo para reducir estas cifras y su variabilidad, como la identificación de factores etiológicos para la aplicación de medidas de prevención primarias como la supresión del tabaco para la prevención de cáncer de pulmón, la erradicación del *Helicobacter pylori* en cáncer de estómago, vacunación contra HPV (human papilloma virus) en cáncer cervical, y vacunación contra virus de la hepatitis B (HBV) para la prevención de cáncer de hígado. También alcanzan importancia las medidas de prevención secundarias como la identificación de lesiones precursoras o premalignas mediante cribaje y estrategias de detección precoz entre las que se incluye la mamografía para la detección de cáncer de mama, colonoscopia y test de sangre oculta en heces en cáncer colorectal o el test de antígeno específico de próstata (PSA) en cáncer de próstata.

La situación del cáncer en España<sup>17</sup> respecto a las tasas anuales de incidencia y mortalidad, para los ocho tipos de cáncer más comunes, se recoge en la Tabla 4 (datos globales). En este caso, las tasas están estandarizadas por la edad utilizando la población estándar europea como población de referencia (más adecuada para los países europeos que la población mundial) y expresadas por 100.000 personas-año.

**Tabla 4.** Tasas anuales de incidencia y mortalidad por cáncer en España.

Tipo de Cáncer	Incidencia <sup>a</sup> Nº	Mortalidad <sup>b</sup> nº	Hombres		Mujeres	
			IR <sup>c</sup>	MR <sup>b,c</sup>	IR <sup>c</sup>	MR <sup>b,c</sup>
Todas localizaciones*	162.027	91.623	448,1	255,7	247,19	111,6
Colon y recto	25.665	11.971	63,58	28,6	39,01	16,0
Pulmón	18.821	17.308	77,40	69,7	8,07	6,8
Mama	15.979	5.663	-	-	67,06	20,8
Vejiga	14.477	3.909	58,06	13,6	5,56	1,9
Próstata	13.212	5.448	56,29	22,9	-	-
Útero y cérvix	7.164	594	-	-	31,92	2,4
Estómago	6.350	6.081	12,76	16,6	11,42	7,0
LNH	5.462	2.335	15,25	5,5	8,19	3,6

\* Excepto piel. <sup>a</sup> Periodo 1997-2000; <sup>b</sup> Datos del año 2000; <sup>c</sup> Tasa estandarizada por la edad, tomando la población estándar europea como población de referencia, y expresadas por 100.000 personas-año; LNH: Linfoma no Hodking; IR: tasa de incidencia; MR: tasa de mortalidad; MR:IR: cociente entre MR e IR.

La descripción general sobre la situación del cáncer en España se presenta focalizada en la variable tiempo destacándose dos aspectos cruciales, la mortalidad recogida en la Tabla 4 y la supervivencia a cinco años recogida en la Tabla 5. Ambas, variables principales, permiten evaluar la efectividad o resultado clínico del tratamiento recibido por el paciente oncológico, independientemente del tipo de cáncer.

**Tabla 5.** Situación del cáncer en España. Supervivencia global a los 5 años.

Tipo de Cáncer	Incidencia <sup>1</sup> Nº	Mortalidad <sup>2</sup> Nº	Hombres S5 (IC95)	Mujeres S5 (IC95)
Todas localizaciones, excepto piel	162.027	91.623	44 (43-45)	56 (56-57)
Colon y recto	25.665	11.971	53 (51-55)	55 (53-57)
Pulmón	18.821	17.308	12 (12-13)	13 (11-16)
Mama	15.979	5.663	-	78 (77-79)
Vejiga	14.477	3.909	75 (73-78)	70 (66-65)
Próstata	13.212	5.448	65 (63-68)	-
Útero y cérvix	7.164	594	-	69 (66-72)
Estómago	6.350	6.081	27 (25-29)	30 (28-33)
LNH	5.462	2.335	73 (68-79)	76 (70-83)

<sup>1</sup> Periodo 1997-2000; <sup>2</sup> Datos del año 2000; <sup>3</sup> Tasa estandarizada por la edad, tomando la población estándar europea como población de referencia, y expresadas por 100.000 personas-año; LNH: Linfoma no Hodking; IR: tasa de incidencia; MR: tasa de mortalidad; S5: supervivencia a los 5 años; IC95: intervalo de confianza del 95%.

En términos de mortalidad, los tumores más importantes para los hombres son el cáncer de pulmón, el cáncer colorectal y de próstata, superando todos ellos las 5.000 muertes/año; en mujeres este número de muertes sólo son alcanzadas por los tumores de mama y el cáncer colorectal.

#### 4. Parámetros influyentes en la individualización de la dosis en el paciente oncológico

---

La respuesta del organismo humano a los medicamentos puede verse influenciada por factores intrínsecos (edad, peso, sexo, raza, disfunciones orgánicas y polimorfismos genéticos, entre otros) y por factores extrínsecos (alimentación, hábitos sociales, medicación concomitante, etcétera); además, sus interrelaciones son responsables finales de la relación riesgo/beneficio obtenida en cada paciente y de la variabilidad interpaciente en la respuesta farmacoterapéutica de los tratamientos administrados<sup>18</sup>. Emerge así la necesidad de identificar las variables que producen cambios en la relación dosis-concentración, concentración-respuesta y respuesta-tiempo, para su cuantificación y asociación con las modificaciones del índice terapéutico que finalmente se reflejará en una adaptación apropiada de la dosis y lograr su individualización en el paciente<sup>19</sup>.

En Oncología el estándar de **práctica asistencial**, relacionado con los tratamientos quimioterápicos, se caracteriza porque su selección se centra en evitar las situaciones de toxicidad inaceptable por el paciente y los profesionales sanitarios, además de alcanzar el objetivo de mantener los niveles de eficacia demostrados en los ensayos clínicos que soportan su utilización<sup>4</sup>. No obstante, adoptar este principio posológico para la individualización de las dosis en el paciente oncológico no es garantía, en general, de lograr la respuesta clínica predeterminada bien porque el paciente presenta unas características antropométricas o alteraciones de la función renal o hepática, al inicio o durante su tratamiento, o polimorfismo genético, sensibilidad o resistencia modificada del tumor al tratamiento<sup>11</sup>, o se trata de pacientes ancianos o de niños; entre otra diversidad de parámetros influyentes en la respuesta<sup>20,21</sup>.

La variabilidad en la práctica asistencial ha sido analizada desde la perspectiva de la utilización de los servicios de salud<sup>22</sup> de manera que cualquier actuación de mejora en la calidad de los tratamientos antineoplásicos debe focalizarse hacia aquellos de mayor umbral de incertidumbre y evidenciar el valor añadido a las propuestas existentes. En consecuencia, sin entrar en debate sobre si los profesionales de la salud pueden tener diferentes opiniones sobre las diversas opciones de tratamiento para un mismo tipo de cáncer, la estrategia

actual requiere considerar no sólo al paciente y sus características antropométricas, al tipo de fármacos componentes del esquema de tratamiento y sus formas y métodos de administración sino también a las fuentes de variabilidad de los procesos farmacocinéticos y su repercusión sobre las respectivas variabilidades en sus respuestas farmacodinámicas; más recientemente, pero de forma muy específica, se deben conocer los posibles polimorfismos genéticos del paciente y del tumor cuya variabilidad farmacogenética influencia el tipo de tratamiento que más beneficiaría al paciente. Se trata, en definitiva, de una posología compleja por la naturaleza de los fármacos antineoplásicos y por la amplitud de parámetros a contemplar para tratar de reducir la variabilidad de los perfiles de la respuesta clínica en el paciente lo que obliga a un ajuste o corrección de la dosis, individualizada y a veces personalizada<sup>13</sup>.

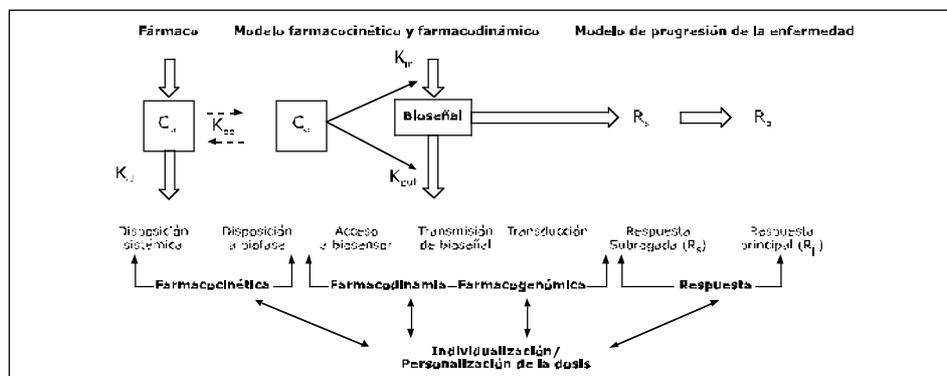
En el escenario de la quimioterapia oncológica, a pesar del alto grado de estandarización de criterios clave para la indicación del esquema antineoplásico –características antropométricas del paciente, enfermedad y estadio– y la dosificación de sus componentes básicos, se demuestra que hay una importante variabilidad en los tratamientos<sup>23,24</sup> que se transfiere y se suma a otros tipos de variabilidad como la farmacocinética y la farmacodinámica, cuyas consecuencias alcanzan a la naturaleza de la respuesta clínica en el paciente en términos de eficacia y de seguridad<sup>25</sup>. La detección de las causas o variables y su influencia proporciona oportunidades de mejora para la calidad farmacoterapéutica que está recibiendo el paciente, desde las diferentes dimensiones de la misma<sup>26</sup>. Además, su implantación mediante modelos híbridos farmacocinéticos y farmacodinámicos<sup>27</sup> permite establecer el diseño de estrategias para administrar la dosis en cada ciclo de tratamiento, de acuerdo con la diana predeterminada; asimismo, controlar mejor la toxicidad y, en definitiva, obtener los mejores resultados clínicos posibles en el paciente. Este abordaje del tratamiento antineoplásico requiere disponer del conocimiento de las covariables responsables (predictores), en todo o en parte, de esa variabilidad y esta información se debe aplicar de forma continuada; es decir, cada vez que el paciente recibe un ciclo de tratamiento con antineoplásicos<sup>30</sup>.

Las variables o **predictores** de la dosis deben demostrar una estrecha relación con al menos un parámetro farmacocinético básico o tener influencia clínica la respuesta farmacodinámica; sólo así se debe con-

templar su inclusión en un modelo matemático para el cálculo del parámetro a utilizar en el establecimiento de la dosis individualizada; esto representa una disminución significativa de la variabilidad interpaciente (reducción de la incertidumbre) en la respuesta real o considerada óptima<sup>28</sup>. La significación y gradación de este valor es algo por determinar, aunque reducciones en la variabilidad interindividual inferiores al 5% se consideran de modesta aportación por su escasa relevancia clínica<sup>29</sup>. Para identificar el origen de la **variabilidad** interindividual de parámetros farmacocinéticos como por ejemplo el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo o el aclaramiento corporal total del fármaco<sup>30</sup> y de parámetros farmacodinámicos como por ejemplo toxicidad sobre una serie celular determinada o actividad del CYP3A4, se recurre al desarrollo de modelos que contemplen las variables que modifican, positiva o negativamente, la respuesta en los pacientes. Su objetivo es disponer de una potente herramienta posológica para reducir la incertidumbre de la individualización<sup>31</sup> y de la personalización de los tratamientos anti-neoplásicos<sup>32</sup>.

El modelado farmacocinético (PK) y farmacodinámico (PD), además de la metodología elegida para su aplicación, debe enmarcarse en el escenario de las relaciones entre dosis, exposición sistémica al fármaco y efecto o respuesta<sup>33</sup>. El concepto de exposición sistémica se ha propuesto como alternativa al de intensidad de dosis porque refleja más fielmente las fuentes de variabilidad de la respuesta que las dosis administradas<sup>34</sup>; se calcula utilizando valores de concentración plasmática-tiempo o alguno de los parámetros obtenidos a partir de la misma como el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC). El efecto del fármaco puede ser considerado a partir de un marcador farmacológico<sup>35</sup>, un indicador de eficacia o una medida de la seguridad<sup>36</sup> del tratamiento. A veces, la elevada complejidad en las relaciones entre estos parámetros y la alta variabilidad en la respuesta del paciente oncológico<sup>37</sup>, tal y como trata de esquematizarse en la Figura 1, puede llegar a ser factor limitante para su aplicación en clínica especialmente sin el concurso de un modelo PK-PD validado; es decir, un modelo que realmente contribuya a una mejora de los criterios posológicos actuales y de su respuesta en el paciente<sup>38</sup>.

**Figura 1.** Relación entre farmacocinética, farmacodinamia, farmacogenómica y respuesta en el paciente.



$C_p$ : concentración plasmática de fármaco;  $C_e$ : concentración de fármaco en el compartimiento del efecto (biofase);  $K_1$  Constante de velocidad de primer orden: de eliminación del fármaco del compartimiento central ( $K_{e1}$ ); de desaparición del fármaco del compartimiento del efecto ( $K_{e0}$ ); de producción y eliminación del efecto ( $K_{in}$  y  $K_{out}$  respectivamente).

#### 4.1. Parámetros Biométricos

La identificación de diferencias entre los grupos de población subsidiarios de tratamiento antineoplásico debe contemplar el estudio de cualquier variable biométrica con potencialidad para modificar el índice  $t_e$  y  $rapéutico$  y, en consecuencia, la respuesta en el paciente. Los parámetros biométricos representan el paradigma de este tipo de factores por la facilidad para su disposición y recogida y en este sentido la Tabla 6 informa del peso, talla, superficie corporal, índice de masa corporal (IMC) y función renal (aclaramiento de creatinina) de 1.412 pacientes adultos, con diferentes tipos de tumores, tratados en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia durante los años 2004 y 2005. Los valores medios de los parámetros descritos y sus respectivos intervalos de confianza, registrados antes de iniciar el primer ciclo de tratamiento, muestran una variabilidad inferior al 20% y, aparentemente explica por qué el inicio de los tratamientos se realiza con las dosis estándar de los antineoplásicos. Así sucede con la recomendación de no ajuste de dosis del pemetrexed cuya variabilidad interindividual del aclaramiento corporal es imputable a la del peso corporal y las del aclaramiento de creatinina, ya que ni la raza ni el género son variables influyentes de la misma<sup>39</sup>. Sin embargo, la respuesta a estos tratamientos, utilizando sólo éstas variables para su dosificación, presenta porcentajes de variabilidad para la toxicidad y la efectividad superiores a los de los parámetros manejados para su normalización por lo que estos factores no son suficientes para explicar esas diferencias<sup>12</sup>.

La utilización de dosis fijas o estándar en el paciente oncológico es un criterio de aplicación excepcional porque no permite alcanzar el objetivo terapéutico con fiabilidad aunque puede ser una alternativa posológica, en determinadas circunstancias, para fármacos tan complejos como carboplatino<sup>40</sup> y paclitaxel<sup>41</sup>. En cualquier caso, la necesidad de profundizar en el conocimiento de la influencia de las variables biométricas, como parámetros de efecto fijo en los modelos de individualización posológica en quimioterapia oncológica, es relativamente reciente<sup>28,29</sup>.

El factor **edad** se revisa sólo en el paciente adulto y como variable que potencialmente puede justificar cambios en los métodos actuales para la individualización de la dosis en Oncología, particularmente porque el cáncer es una enfermedad del envejecimiento; es, pues, factor de riesgo de cáncer (20-30% para mayores de 60 años), independientemente del sexo<sup>42</sup>. Además, ante el hecho reconocido de no estar esta población suficientemente representada en los reclutamientos de pacientes en los protocolos de ensayo clínico, las aportaciones realizadas por este parámetro pueden asociarse a cambios en la dosis con repercusión clínica.

**Tabla 6.** Valores medios e intervalo de confianza del 95% de variables antropométricas y aclaramiento de creatinina de 1.412 pacientes oncológicos (Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, 2004 y 2005).

Tipo de Cáncer y Pacientes (N; %)	Peso (Kg)	Talla (cm) <sup>b</sup>	Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Clcr <sup>a</sup> (ml/min)
<b>Cabeza y cuello</b> (51;4)	<b>68,44</b> (41,78-95,11)	<b>166,96</b> (150-184)	<b>1,76</b> (1,41-2,11)	<b>24,62</b> (14,72-34,52)	<b>75,32</b> (23,91-126,73)
<b>Gastrointestinal</b> (378;27)	<b>68,32</b> (43,97-96,67)	<b>163,58</b> (146-181)	<b>1,74</b> (1,40-2,09)	<b>25,58</b> (16,77-34,37)	<b>72,86</b> (25,47-120,25)
<b>Genitourinario</b> (200;14)	<b>69,68</b> (49,95-89,41)	<b>163,92</b> (145-182)	<b>1,76</b> (1,48-2,03)	<b>25,99</b> (17,83-34,14)	<b>72,19</b> (21,50-122,88)
<b>Leucemia</b> (54;3)	<b>73,42</b> (46,74-100,09)	<b>162,00</b> (137-187)	<b>1,77</b> (1,39-2,14)	<b>26,62</b> (18,66-34,57)	<b>76,96</b> (41,33-112,59)
<b>Linfoma</b> (109;8)	<b>69,08</b> (42,60-95,55)	<b>162,27</b> (145-179)	<b>1,73</b> (1,36-2,10)	<b>26,09</b> (17,64-34,54)	<b>72,08</b> (18,94-125,22)
<b>Mama</b> (218;15)	<b>70,84</b> (43,97-97,71)	<b>157,62</b> (144-171)	<b>1,71</b> (1,40-2,02)	<b>28,58</b> (17,62-39,54)	<b>73,63</b> (17,95-129,31)
<b>Mieloma</b> (55;4)	<b>67,95</b> (45,66-90,24)	<b>161,25</b> (145-178)	<b>1,72</b> (1,41-2,03)	<b>24,62</b> (16,88-32,36)	<b>72,43</b> (18,88-125,97)
<b>Pulmón</b> (277;20)	<b>69,00</b> (45,54-92,46)	<b>165,64</b> (151-180)	<b>1,76</b> (1,44-2,08)	<b>25,13</b> (17,19-33,07)	<b>76,20</b> (25,32-127,08)
<b>Otros tipos</b> (70;5)	<b>74,23</b> (43,91-104,55)	<b>167,10</b> (147-187)	<b>1,83</b> (1,39-2,26)	<b>26,38</b> (18,32-35,34)	<b>74,61</b> (21,02-128,20)
<b>Total</b> (1412;100)	<b>69,57</b> (44,85-94,29)	<b>163,16</b> (145-181)	<b>1,75</b> (1,41-2,07)	<b>26,12</b> (17-35,23)	<b>73,79</b> (23,16-124,41)

<sup>a</sup> Clcr: aclaramiento de creatinina estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault; <sup>b</sup> Valores del IC95% de la talla redondeados; IMC: Índice de masa Corporal.

El envejecimiento de la población conlleva cambios en el flujo sanguíneo a los órganos, en el tamaño del hígado, en la función renal, en la sensibilidad y la actividad enzimática, factores todos ellos estrechamente relacionados con la respuesta farmacológica<sup>43,44</sup>. Ahora bien, el aumento de incidencia del cáncer con la edad, paradójicamente, no parece corresponderse con la reducción observada en la progresión de la enfermedad (en ratones inoculados con células cancerígenas)<sup>45</sup> por lo que emergen consideraciones para un diseño racional de la terapéutica de forma que los beneficios obtenidos y demostrados para la población de pacientes jóvenes pudieran no ser una limitación, para la población geriátrica, por su escasa representación en los ensayos clínicos<sup>46</sup>.

Son recientes los estudios clínicos que se plantean analizar la variable edad como predictor de la individualización de la dosis en el paciente oncológico<sup>47,48,49</sup>. La información disponible pone de manifiesto diferencias según el fármaco antineoplásico analizado ya que unas veces se ha estudiado como variable continua y otras como factor truncado (punto de corte) a un determinado valor de la edad de los pacientes incluidos; por ejemplo, el aclaramiento plasmático de docetaxel no presenta diferencias significativas ( $30,1 \pm 18,3$  L/h y  $30,0 \pm 14,8$  L/h) entre pacientes jóvenes y viejos (punto de corte de 75 años), hecho consistente con una actividad semejante del CYP3A, en ambas subpoblaciones, determinada con la prueba de eritromicina<sup>25</sup>. Para el paclitaxel administrado en dosis semanal de 90 mg/m<sup>2</sup>, a una población de entre 70 y 86 años, con cáncer de pulmón no microcítico, se obtiene idéntico comportamiento farmacocinético al de la población joven<sup>50</sup>; por el contrario, otros autores<sup>51</sup> confirman que el aclaramiento de paclitaxel libre se reduce un 50% en la población mayor de 70 años posiblemente por la diferente disposición corporal del cosolvente (cremofor EL) utilizado en la formulación del preparado comercial de este fármaco. Muy recientemente, en un estudio retrospectivo con más de 150 pacientes, a dosis de 100 a 250 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel, la edad se correlaciona negativamente con su velocidad de metabolización, de manera que se reduce un 5% por cada diez años<sup>28</sup>.

Actualmente, nuestro grupo de investigación participa en un estudio prospectivo multicéntrico, con pacientes añosos y cáncer de pulmón no microcítico, cuyo objetivo es el desarrollo de un modelo predictivo de cálculo de la dosis de AUC de carboplatino a partir del aclaramiento estimado utilizando la metodología bayesiana. Los resultados preliminares apoyan la hipótesis de la influencia del envejecimiento en la reducción de dosis.

El estudio de la influencia del **sexo** como factor modulador de la variabilidad de la respuesta farmacológica a los antineoplásicos es bastante reciente<sup>29,47,52</sup>. Las diferencias relacionadas con esta variable no están suficientemente documentadas y por ello aparecen controversias o se reconocen como de escasa importancia clínica<sup>53</sup>; su estudio, básicamente, se centra en los procesos de disposición de los fármacos. Explícitamente ha sido estudiado en cáncer colorectal evidenciando un incremento de la toxicidad del tratamiento en las mujeres, posiblemente por un menor aclaramiento de 5-Fluoruracilo y por la menor actividad enzimática de la dihidropirimidin deshidrogenasa<sup>54</sup>.

El sexo ha sido estudiado como covariable independiente de los parámetros farmacocinéticos de irinotecan<sup>47</sup> y de paclitaxel en mujeres con buena función orgánica, con tumores sólidos y en tratamiento de novo, encontrándose que su complejidad<sup>41</sup> puede reducirse ya que la utilización de una dosis plana o fija de 300 mg/m<sup>2</sup> no implica aumento de la variabilidad del AUC. De particular interés es el reciente hallazgo<sup>28</sup> respecto a que el género masculino se correlaciona positivamente con la capacidad máxima de eliminación corporal de paclitaxel al presentar un aclaramiento corporal hasta un 20% superior al de las mujeres. Estos resultados ayudan a conformar cuerpo de doctrina respecto al diferente perfil farmacocinético de algunos antineoplásicos que exhiben significativo dimorfismo sexual<sup>29</sup>.

La aportación de la biología molecular y la genética al conocimiento del factor **raza** como predictor de la respuesta en Oncología ha sido importante para explicar por qué idénticas concentraciones de fármaco proporcionan diferentes respuestas en distintos grupos étnicos lo que ha motivado, de forma general, el establecimiento de directrices de la FDA para la aceptación de los datos procedentes de ensayos clínicos no realizados en su territorio<sup>55</sup>. En esta misma línea se sitúa la distinta frecuencia de metabolizadores lentos de CYP2D6 entre caucásicos norteamericanos (7%) y japoneses (0,5%) ya que influenciará la respuesta farmacocinética de diferentes profármacos antineoplásicos como se ha demostrado para la codeína<sup>56</sup>. Muy recientemente se ha publicado, por un grupo de ginecólogos chinos<sup>57</sup>, la mayor toxicidad hematológica producida por el topotecán en pacientes caucásicas respecto a pacientes chinas, debido a su menor aclaramiento plasmático (Tabla 7).

**Tabla 7.** Toxicidad hematológica comparada a los 21 días de administrar topotecán (1,25 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días) en pacientes caucásicos y chinos<sup>57</sup>

Toxicidad (Tipo y Grado)	Población estudiada	
	China (N=60)	Caucásica (N=36)
Neutropenia Grado 4 (%)	27 (45,1)	22 (61,1)
Neutropenia febril (%)	5 (8,3)	15 (41,6)
Trombocitopenia grado 4 (%)	3 (5,0)	15 (41,6)

Por otro lado, la hipótesis de que la raza confiere un efecto poco relevante o independiente sobre los resultados de la enfermedad no parece confirmarse, porque hay evidencia de polimorfismos diferentes para algunas de ellas como sucede con la distinta respuesta en mujeres de raza negra en relación a las de raza blanca tras recibir terapia adyuvante en cáncer de mama<sup>58</sup>.

El **peso** corporal real del paciente se utiliza de forma habitual para normalizar la dosis de los fármacos, recurriendo a veces al peso ideal o al peso de dosificación. Ahora bien, la incorporación de esta variable a los modelos PK-PD no reduce, de forma general y significativa, la variabilidad de los fármacos antineoplásicos por lo que no es un buen predictor para garantizar la uniformidad de la exposición sistémica. Por tanto, es posible que en lugar de manejar la variable peso con exponente unidad, práctica habitual de incorporación a los modelos, se deba considerar un criterio alométricos (exponente distinto de la unidad). En consecuencia, en pacientes adultos **obesos** (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>), la extrapolación de las dosis habituales de antineoplásicos recomendadas por los fabricantes es causa de variabilidad en la respuesta, entre otros motivos, porque el aclaramiento de los fármacos no aumenta proporcionalmente con el exceso de peso graso del organismo y, porque ante la ausencia de un criterio clínicamente validado para estas situaciones, la aplicación arbitraria del peso (real o ideal) no explica la variabilidad referida anteriormente. Esta situación se ha tratado de corregir<sup>59</sup> utilizando, como predictor del peso de dosificación para el ajuste de dosis de los antineoplásicos, el peso normal predicho (PNP), diferenciado por sexo y calculado mediante las ecuaciones 1 y 2, respectivamente:

<b>Hombres</b>	$PNP = 1,57 \times P - 0,0183 \times IMC \times P - 10,5$	Ecuación 1
<b>Mujeres</b>	$PNP = 1,75 \times P - 0,0242 \times IMC \times P - 12,6$	Ecuación 2

PNP: peso normal predicho en Kg; P: peso real en Kg; IMC: índice de masa corporal en Kg/m<sup>2</sup>.

El índice de masa corporal (IMC) se ha considerado fuente explicativa de variabilidad de la respuesta farmacocinética para el Cmax de irinotecán<sup>47</sup> al ser una variable relativa del peso (tamaño corporal) de los pacientes. También se ha propuesto como factor pronóstico del cáncer de mama al asociarse negativamente, aunque de forma modesta, con la supervivencia global de las pacientes; sin embargo, este último efecto no permanecía después del ajuste de los datos de la población por otros factores porque el estudio inicial se había realizado considerando el IMC como factor pronóstico univariante global. En este sentido una reciente publicación<sup>60</sup> ha confirmado que las pacientes obesas fallecían por causas distintas al cáncer de mama de modo que al censurar en la población de estudio, estas pacientes, el IMC pasa a ser un factor pronóstico independiente para la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama.

La **superficie corporal** del paciente oncológico es estándar de práctica para establecer la dosis de más del 95% del total de las prescripciones<sup>3</sup> realizadas con la mayoría de antineoplásicos<sup>10,61,62</sup> y es, además, una realidad internacional con algunos matices como en Japón que utilizan la ecuación de Fujimoto<sup>63</sup> (ecuación 3) debido a la sobreestimación de hasta un 4,8% en las dosis de antineoplásicos, calculadas para esta población, cuando se utiliza el valor de la SC obtenida mediante la tradicional fórmula de DuBois (ecuación 4).

<b>Fujimoto</b>	$SC = P^{0,444} \times A^{0,663} \times 0.008883$	Ecuación 3
<b>DuBois</b>	$SC = P^{0,425} \times A^{0,725} \times 0.007184$	Ecuación 4

PNP: peso normal predicho en Kg; P: peso real en Kg; IMC: índice de masa corporal en Kg/m<sup>2</sup>.

Los argumentos para explicar el por qué la dosis de fármacos tan complejos como los antineoplásicos se calculan a partir de la SC como única variable, tienen el origen en su utilización para establecer una dosis segura durante la fase I de los ensayos clínicos<sup>10,62</sup>; además, porque se correlaciona con algunas características del paciente, como la capacidad de filtración glomerular<sup>43</sup>, el metabolismo basal y el volumen de sangre corporal<sup>64</sup>, cuyo cálculo diferenciado para hombres y mujeres se realiza con las ecuaciones 5 y 6, respectivamente:

<b>Hombres</b>	$Vol_{sangre} = 3,29 \times SC - 1,229$	Ecuación 5
<b>Mujeres</b>	$Vol_{sangre} = 3,47 \times SC - 1,954$	Ecuación 6

$Vol_{sangre}$ : volumen de sangre corporal en litros; SC: superficie corporal en m<sup>2</sup>.

La aportación de la SC como predictor para reducir la variabilidad interpaciente de parámetros farmacocinéticos tan importantes como el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y el aclaramiento corporal total (CI) no está exenta de controversia para algunos fármacos antineoplásicos<sup>65</sup>. Para otros<sup>66</sup> se ha demostrado que la variabilidad interindividual de su aclaramiento corporal (CI), expresada por el coeficiente de variación, no se reduce de forma significativa cuando el CI corporal absoluto de los mismos se compara con el aclaramiento corregido por la SC de los pacientes<sup>10</sup>; explícitamente para el docetaxel<sup>67</sup> la reducción es del 2% y para la ciclofosfamida e irinotecán se produce el efecto contrario pero igualmente bajo (Tabla 8).

**Tabla 8.** Influencia de la superficie corporal (SC) sobre la variabilidad del aclaramiento (CI) absoluto y corregido de distintos antineoplásicos.

Fármaco	Pacientes	CI absoluto		CI corregido por la SC	
		CV (%)	CI (L/h)	CV (%)	CI (L/h/m <sup>2</sup> )
Cisplatino	268	25,6	57,1 ± 14,7	23,6	30,7 ± 7,25
Cisplatino	391	26,8	56,3 ± 15,1	24,5	30,8 ± 7,54
Ciclofosfamida	16	54,8	4,10 ± 2,25	59,2	2,38 ± 1,41
Doxorubicina	44	26,9	74,2 ± 20,0	24,4	38,9 ± 9,51
Etopósido	25	22,8	2,25 ± 0,51	21,0	1,36 ± 0,29
Irinotecán	82	32,1	33,6 ± 10,8	34,0	17,9 ± 6,1
Metotrexato	23	36,6	0,14 ± 2,98	34,9	4,45 ± 1,56
Topotecán	112	42,0	194 ± 80,4	38,0	103 ± 39,0

CV: coeficiente de variación.

La escasa o nula capacidad de la SC como variable independiente para disminuir la incertidumbre de la respuesta en un buen número de fármacos antineoplásicos (Tabla 9) explica la imposibilidad de obtener una exposición corporal uniforme cuando se maneja únicamente este factor<sup>40,41,47,62</sup>. Sin embargo, este criterio no se cumple de forma general por lo que hay necesidad de más estudios para establecer su significación clínica en términos de eficacia y de toxicidad<sup>10,29,41</sup>.

**Tabla 9.** Correlación establecida entre la superficie corporal (SC) y el aclaramiento corporal y AUC de distintos antineoplásicos.

Fármaco	Correlación de la superficie corporal con	
	Aclaramiento corporal (mL/min)	AUC (mg x min/mL)
Busulfán IV	No	Sin información disponible
Busulfán VO	Si	Sin información disponible
Capecitabina	No	No
Carboplatino	Si	No
Cisplatino	No (fármaco libre)	Sin información disponible
Ciclofosfamida	Si (negativa)	Sin información disponible
Docetaxel	No (controversia)	Sin información disponible
Doxorubicina	No	Sin información disponible
Epirubicina	No	Sin información disponible
Etopósido	No	No
5-FU	Si (controversia)	Sin información disponible
Gemcitabina	Si	Si
Ifosfamida	Si (positiva)	Sin información disponible
Irinotecán	No	No
Metotrexato	No	Si
Paclitaxel*	Si (fármaco libre)	Si (fármaco libre)
Pemetrexed	No	Si
Temozolamida	Si	Sin información disponible
Topotecán	No	Sin información disponible
Trimetrexato	No	Sin información disponible

\* Existe correlación de la superficie corporal con la velocidad de eliminación del paclitaxel; AUC: área bajo la curva.

Actualmente se dispone de evidencia para utilizar la SC como variable predictiva de la dosis para algunos fármacos antineoplásicos como por ejemplo sucede con pemetrexed<sup>68</sup>, indisulam<sup>64</sup> y paclitaxel<sup>28</sup> que incluyen este factor en los modelos que explican la velocidad máxima de eliminación de los mismos (ecuaciones 7 y 8, respectivamente).

<b>Indisulam</b>	$V_{\max_{\text{eliminación}}} = 4,19 \times SC^{2,29} / 1,74 \times e^{\eta(V_{\max})}$	Ecuación 7
------------------	--	------------

$V_{\max}$ : velocidad máxima en  $\mu\text{moles/hora}$ ; SC: superficie corporal en  $\text{m}^2$ ;  $\eta(V_{\max})$ : variabilidad interindividual en la  $V_{\max}$  de eliminación del indisulam.

<b>Paclitaxel</b>	$V_{\max_{\text{eliminación}}} = 37,4 \times 1,2^{\text{sexo}} \times (SC / 1,8)^{0,842} \times (Bil_{\text{tot}} / 7)^{-0,167} \times (E / 56)^{-0,352}$	Ecuación 8
-------------------	---	------------

$V_{\max}$ : velocidad máxima en  $\mu\text{moles/hora}$ ; SC: superficie corporal en  $\text{m}^2$ ;  $Bil_{\text{tot}}$ : bilirrubina total en  $\text{mg/dl}$ ; E: edad en años.

La SC aporta bases de racionalidad como factor posológico en la individualización de la dosis de paclitaxel<sup>51</sup>, referido a fármaco libre, ya que reduce más del 50% el coeficiente de variación del AUC y del CI corporal. Por el contrario, para el docetaxel, un fármaco de esta misma familia, no está suficientemente consolidada como covariable significativa de su aclaramiento o al menos con el mismo grado de importancia que la manifestada por la edad de los pacientes, la función hepática (transaminasas superior a 60 UI y fosfatasas alcalinas hasta 300 UI) y la  $\alpha$  glicoproteína que reducen significativamente la variabilidad interpaciente en la exposición corporal de este fármaco (ecuación 9) con claros beneficios clínicos para el paciente<sup>69</sup>.

<b>Docetaxel</b>	$CI = 31,177 + [7,655 \times 10^{-4} \times 6\beta OHF] - [4,02 \times AAG] - [0,172 \times AST] - [0,125 \times E]$	Ecuación 9
------------------	--	------------

*CI: aclaramiento plasmático en L/h/m<sup>2</sup> del docetaxel; 6 $\beta$ OHF: 6-Beta-hidroxycortisol en orina de 24 horas en mg/día; E: edad en años; AAG: alfa-glicoproteína ácida en g/L; AST: aspartato amino-transaminasa en UI/L.*

La búsqueda de alternativas a la SC, como predictor para establecer las mejores estrategias de dosis de los pacientes, ha permitido confirmar que una única covariable<sup>10,47</sup> no puede explicar la alta variabilidad de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los anti-neoplásicos por lo que se deben de considerar, además, otros factores relacionados con los pacientes, con las bases farmacocinéticas, las farmacodinámicas y las farmacogenéticas (Tabla 10).

La confirmación de influencia diferenciada e independiente de los factores precedentes sobre otros parámetros biométricos, farmacocinéticos y farmacodinámicos o la de su covariabilidad permite su integración matemático estadística en modelos para el ajuste directo o indirecto de la dosis en los pacientes oncológicos. Un ejemplo ilustrativo de modelos de integración de variables antropométricas es el establecido por Cockroft y Gault con cuatro variables biométricas (edad, peso, sexo y creatinina plasmática) para el cálculo del aclaramiento de creatinina de los pacientes (ecuación 10). Este parámetro es el estándar para valorar la **función renal** del paciente a través del cálculo indirecto del filtrado glomerular y también de la velocidad de filtración glomerular de los fármacos antineoplásicos que siguen este proceso cinético para su eliminación. En consecuencia, el aclaramiento de creatinina del paciente, estimado con este modelo, también es una excelente covariable para optimizar la exposición sistémica de una gran parte de los fármacos anti-neoplásicos<sup>72</sup>.

**Tabla 10.** Algunos de los factores influyentes en la dosificación de los fármacos antineoplásicos.

Individualización de la dosis basada en	
Características del paciente	Fármaco
Estado nutritivo a. proteínas plasmáticas b. caquexia c. obesidad	a) Docetaxel, etopósido, paclitaxel (por el cremophor L) b) 5-Fluorouracilo, metotrexato c) ciclofosfamida, doxorubicina, 6-mercaptopurina, metotrexato
Función renal	Bleomicina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, etopósido, metotrexato, pemetrexed, topotecán.
Función hepática, actividad enzimática y fenotipo (CYP3A4)	Docetaxel, doxorubicina, epirubicina, vinblastina, vincristina
<b>Perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos</b>	
Durante la administración sucesiva	5-fluorouracilo
Dosificación controlada por "feed-back"	Metotrexato
Dosificación basada en ritmo circadiano	6-mercaptopurina, 5-Fluorouracilo y Oxaliplatino
Biomodulación intencionada a) PK modulación b) PD modulación	a) 5-fluorouracilo /eniluracilo b) Metotrexato /levofolinato
Fármaco programado	Etopósido
Administración secuencial de fármacos	Topotecán/cisplatino Carboplatino/Paclitaxel
<b>Perfil farmacogenético</b>	
Dosis de prueba Polimorfismos /Sobreexpresión	5-fluorouracilo/DPD, 6-Mercaptopurina/TPMT

$Cl_{Cr} = \frac{[(140 - E) \times P]}{[72 \times Cr]} \times S$	Ecuación 10
--	-------------

$Cl_{Cr}$ : aclaramiento plasmático de creatinina en ml/minuto; E: edad en años; P: peso real en Kg; S: sexo (1 = hombre; 0,85 = mujer); Cr: creatinina sérica en mg/dL.

Varios ejemplos podrían documentarse para confirmar este aserto y cuyo paradigma esta representado por el carboplatino. La estrategia de cálculo individualizado de su dosis, para conseguir un valor de AU C diana entre 5 y 7 mg.min/mL puede ser estimado, entre otros modelos, con el propuesto por Calvert y colaboradores<sup>73</sup> (ecuación 11). Su utilización permite reducir de manera significativa la variabilidad en la respuesta que, en cualquier caso, la mejora respecto a la utilización de sólo la SC porque ésta se correlaciona pobremente con la filtración glomerular de este fármaco.

<b>Carboplatino</b>	$Dosis_{CarboPt} = AUC_{diana} \times (TFG + 25)$	Ecuación 11
---------------------	---	-------------

AUC: área bajo la curva en mg x min/mL; TFG: tasa de filtrado glomerular en ml/min.

Una variante a la fórmula de Calvert, que obvia los inconvenientes para el paciente y los costes inherentes a la determinación de la tasa de filtración glomerular (TFG), es la propuesta por Chatelut y colaboradores<sup>74</sup> para el cálculo de la dosis de carboplatino mediante la ecuación 12:

$Dosis_{CarboPt} = AUC_{diana} \times 0,134 \times P + \frac{(218 \times P) \times [1 - 0,00457 \times E]}{[Cr]} \times (1 - 0,314 \times S)$	Ecuación 12
---	-------------

*AUC: área bajo la curva en mg x min/mL; Cr: creatinina sérica en μMolar; E: edad en años; P: peso en Kg; S: sexo (1 = mujer; 0 = hombre).*

Los parámetros relacionados con la valoración de la **función hepática** están menos estudiados, como covariables para la individualización posológica de los antineoplásicos, que los correspondientes con la función renal aunque ambos, en general, se han venido enfocando hacia la mejora de los resultados que garantizan la seguridad en el paciente. En concreto está bien estudiado el test de retención de indocianina y el AUC de irinotecán<sup>47</sup>; igualmente para el paclitaxel se ha relacionado el nivel de transferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina total llegando a cuantificarse que por cada 10 micromoles de aumento de ésta se reduce hasta un 14% su capacidad máxima de eliminación del fármaco<sup>28</sup>. Otro fármaco bien documentado en relación a la función hepática es el docetaxel cuya variabilidad interpaciente se establece en función del metabolito de cortisona exógena (6β-hidrocortisona) determinado en orina<sup>69</sup>.

Finalmente, para la individualización de la dosis de epirubicina en pacientes con alteración hepática y un AUC diana de 4000 mg.min/mL se recurre al modelo que describe la ecuación 13. Así, para los cuatro ámbitos de valores de aspartato transferasa (AST), menor de 150, de 151 a 250, de 251 a 500 y mayor de 501 UI/L, se proponen la siguiente reducción de dosis de epirubicina: 125, 90, 60 y 30 mg, respectivamente. La precisión de este modelo para la exposición sistémica (AUC) de epirubicina se sitúa por debajo del 40%, valor inferior al que proporcionan las actuales directrices de Reino Unido y USA<sup>75</sup> para la dosificación para este fármaco.

<b>Docetaxel</b>	$Dosis = AUC_{diana} \times (97,5 - 34,2 \times \log AST)$	Ecuación 13
------------------	--	-------------

*Dosis de docetaxel en mg/m<sup>2</sup>; AST: aspartato aminotransferasa en UI/L; AUC: área bajo la curva en mg x min/L.*

## 4.2. Parámetros Farmacocinéticos

En el apartado 4.1 se han descrito diferentes variables biométricas y su correlación, positiva o negativa, con la variabilidad interindividual que explica el que se utilicen como factor corrector (estándar) de la dosificación de los fármacos antineoplásicos. Sin embargo, la escasa reducción del coeficiente de variación de los parámetros correlacionados (inferior al 10%) evidencia que otros factores<sup>29</sup> pueden ser importantes para explicar la alta variabilidad observada en los parámetros determinantes de su dosificación individualizada y de su respuesta (efectividad y seguridad). Entre estos parámetros cabe destacar los siguientes<sup>76,77</sup>:

- El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo.
- El aclaramiento corporal del fármaco.
- La concentración plasmática en estado estacionario.
- La concentración plasmática pico.
- El tiempo de exposición corporal al fármaco por encima de un valor diana de concentración de fármaco en plasma.

Estas variables farmacocinéticas diana u objetivo representan, por una parte, una medida indirecta de la disposición del fármaco en el organismo como por ejemplo el valor de la concentración plasmática (total o libre), en estado estacionario o no; también lo representa la exposición sistémica al fármaco por medio del valor de AUC del fármaco total o libre y, finalmente, proporcionan conocimiento sobre la relación existente entre la concentración plasmática del fármaco y su velocidad de eliminación por los órganos correspondientes según el valor del aclaramiento corporal del fármaco (Cl)<sup>78,79</sup>. En consecuencia, las estrategias para la mejor caracterización del comportamiento farmacocinético de los fármacos antineoplásicos en el organismo (absorción, distribución, metabolismo, excreción e interacciones farmacológicas) son una meta fundamental durante el proceso de su desarrollo clínico porque optimizan la respuesta en el paciente oncológico<sup>80</sup>. No obstante, la introducción en la práctica asistencial de una dosificación farmacocinéticamente guiada<sup>20,48</sup> es lenta y limitada por las razones que se expondrán en el apartado 5.3.

El **área bajo la curva** concentración plasmática-tiempo (AUC) de los fármacos (total, libre o unido a glóbulos rojos) es, posiblemente, el parámetro farmacocinético o predictor farmacocinético más frecuentemente utilizado por su demostrada correlación con la efectividad, con la toxicidad o con ambas respuestas, para diferentes antineoplásicos<sup>31,65,76</sup>. Un exponente del interés por este predictor se recoge para el carboplatino en la Tabla 11, con diferentes modelos<sup>81,82</sup>, situaciones clínicas<sup>83,84,85</sup> y métodos de ajuste<sup>86</sup>, incluida la metodología bayesiana<sup>87</sup> que de alguna manera anuncian la dificultad de su generalización en la población de pacientes subsidiarios de tratamiento antineoplásico con este fármaco.

**Tabla 11:** Modelos propuestos para el cálculo de AUC del Carboplatino.

Modelo para el cálculo de AUC	Comentario
$AUC = 0,52 \times C_{2,75}$ $AUC = 0,053 \times C_{0,75} + 0,401 \times C_{2,75} + 0,628$	Selecciona dos tomas de sangre
$AUC = \frac{mg \times min}{mL} = \frac{C_{24h} (\mu mol/L) + 0,33}{0,82}$	Sólo una muestra de sangre
$AUC = 0,93 \times C_{3h} + 0,47$ $AUC = 0,16 \times C_{1h} + 2,26 \times C_{8h} + 0,75$	EMP% = 4,4 RCEM% = 8,9 EMP% = 0,9 RCEM% = 5,3
$AUC = \frac{mg \times min}{mL} = 0,784 \times C_{4h} + 1,30$ $AUC = 0,100 \times C_{0,25h} + 0,597 \times C_{4h} + 0,140$	C = $\mu g/mL$ Tiempo después de la perfusión. Dos muestras: <EMP, <RCEM
Método bayesiano con 2 Cp: la 1ª obtenida inmediatamente después de finalizar la perfusión IV y la 2ª a las 2 horas de su finalización	No importa el tiempo de toma de muestra si se aplica Bayesiano
Monitorización de las concentraciones plasmáticas $C_{1h}$ y $C_{4h}$	Exactitud (-4,5%) y precisión (9%)
$AUC = 0,553 \times C_{240 \text{ min}}$ $AUC = 0,0668 \times C_{120 \text{ min}} + 0,391 \times C_{240 \text{ min}}$	2 h después de la perfusión de 2 h o 120 y 240 min del inicio de la perfusión

EMP: error medio de predicción; RCEM: raíz cuadrada del error medio de predicción; AUC: área bajo la curva en mg x min/mL; Cp: concentración plasmática.

La respuesta de los fármacos antineoplásicos, tanto en términos de efectividad como de toxicidad (seguridad), no siempre se relaciona con el AUC o con el **aclaramiento corporal** total, particularmente cuando se trata de profármacos porque la adaptación de la dosis con éste único parámetro puede generar sesgos importantes en el cálculo<sup>30</sup>. Así, por ejemplo, para la individualización posológi-

ca de metotrexato (MTX) no se utiliza el aclaramiento de creatinina como predictor ya que su medida subestima el tiempo de exposición tisular<sup>7,77</sup> por lo que es más determinante de su actividad antitumoral y de la toxicidad en el paciente, el manejo de parámetros de exposición sistémica como los descritos en la Tabla 12. Contrariamente al MTX, en su análogo pemetrexed no se correlaciona con el mismo grado de intensidad el valor de C<sub>max</sub> y la toxicidad<sup>68</sup>. Para paclitaxel la duración de las concentraciones plasmáticas superiores a 0,1 μmol/L, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se asocia negativamente con la respuesta tóxica (neutropenia) y con la supervivencia global<sup>28</sup>. Finalmente para etopósido citotóxico ciclo específico, la duración de una determinada concentración umbral es un buen predictor de eficacia en pacientes con cáncer de pulmón microcítico<sup>65</sup>.

**Tabla 12.** Concentraciones plasmáticas diana de metotrexato y su respuesta.

Parámetro Diana	Valor Diana (mmol/L)	Respuesta evaluada		
		Efectividad	Seguridad	Variabilidad FC
C <sub>max</sub>	1	33 meses SLE (92% GE vs 82% GC)	No descrita	No descrita
	1	5 años SLE (92% GE vs 76% GC)	Similar en ambos grupos (GE y GC)	C <sub>max</sub> media mmol/L (1,15 GE vs 0,85 GC)
	1	No descrita	No toxicidad severa	C <sub>max</sub> media (1,016 ± 0,143 mmol/L)
	0,5 ó 1	No descrita	No toxicidad severa	No descrita
C <sub>ss</sub>	0,055 - 0,075	No descrita	Similar en ambos grupos	1/3 fuera del valor diana

GE: grupo de estudio; GC: grupo control; SLE: supervivencia libre de enfermedad; C<sub>max</sub>: concentración plasmática máxima; C<sub>ss</sub>: concentración plasmática en estado estacionario; FC: farmacocinética.

Relaciones con significación estadística y clínica, entre las variables farmacocinéticas descritas y la respuesta clínica (actividad antitumoral) y tóxica en el paciente, se han establecido para la mayoría de los fármacos antineoplásicos manejados<sup>21,88</sup> (Tabla 13).

**Tabla 13.** Correlación entre parámetros farmacocinéticos y respuesta (eficacia y toxicidad) de algunos antineoplásicos.

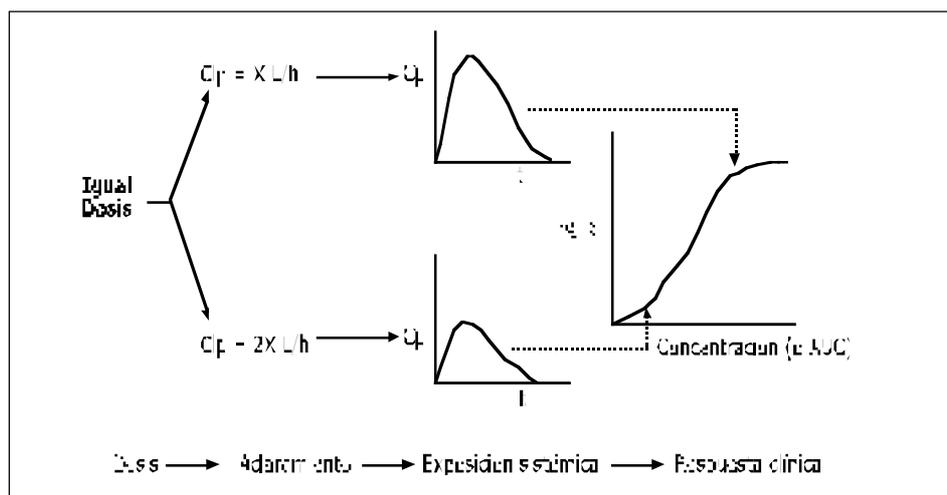
Fármaco	Correlación con		Tipo de toxicidad
	Eficacia	Seguridad	
<b>Agentes alquilantes:</b>			
Melfalán	SD	AUC	Renal
Busulfán	SD	AUC	Enfermedad veno-oclusiva
Ciclofosfamida	SD	Cl, Album	Hematológica
<b>Complejos de platino:</b>			
Cisplatino total	Cl, AUC	Cl, AUC	Renal, digestiva y auditiva
Cisplatino ultrafiltrado	AUC	Cl, AUC	Renal
Carboplatino ultrafiltrado	SD	AUC	Hematológica
Ípoplatino	SD	AUC	Hematológica
<b>Antimitóticos: Taxanos</b>			
Docetaxel	SD	Cl, AUC, $C_{max}$	Hematológica
Paclitaxel	SD	$C_{max}$ , AUC	Hematológica
<b>Antimetabolitos:</b>			
Citarabina	Cl Ara-CTP intracelular	SD	SD
Metotrexato	AUC	Cl, Cp (48 h)	Hematológica
Trimetrexato	SD	Cl, AUC	Hematológica
6-Mercaptopurina	SD	Dosis limitante	Hematológica
5-fluorouracilo	AUC/D	AUC	Digestiva, hematológica y cardíaca
Pemetrexed	SD	AUC	Hematológica
<b>Antraciclinas:</b>			
Doxorubicina	Cl, AUC	$C_{ss}$	Hematológica
Epirubicina	AUC	AUC	Hematológica
Idarubicina	SD	SD	Hematológica
Pirarubicina	SD	AUC	Hematológica
Iododoxorubicina	SD	AUC	Hematológica
Leurubicina	SD	AUC	Hematológica
<b>Epipodofilotoxinas:</b>			
Etopósido	AUC, D	$C_{ss}$ , AUC	Hematológica
Tenipósido	AUC	AUC	Hematológica
<b>Inhibidores de la topoisomerasa:</b>			
Irinotecán	SD	AUC	Hematológica
<b>Alcaloides de la vinca:</b>			
Vinblastina	AUC	$C_{ss}$	Hematológica
Vincristina	AUC	AUC	Neurológica
Vinorelbina	SD	AUC	Hematológica

AUC: área bajo la curva; Cl: aclaramiento; D: tiempo perfusión IV; Album: albúmina;  $C_{ss}$ : Cp en estado estacionario; AUC/D: área bajo la curva corregida por la dosis; SD: sin datos.

### 4.3. Parámetros Farmacodinámicos

La farmacodinamia se ocupa del efecto de los fármacos en relación a su concentración o exposición sistémica<sup>89</sup>. En el contexto de la terapia antineoplásica, caracterizada por utilizar una combinación de fármacos, la valoración farmacodinámica, a través de la definición de un **ámbito terapéutico**, es realmente complicada y no sólo porque para idéntica dosis (fija), en poblaciones aparentemente homogéneas y ausencia de disfunciones en los órganos de eliminación, el aclaramiento de fármacos como metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, carboplatino y etopósido, puede variar desde dos hasta diez veces<sup>30,34</sup>. Se trata, en definitiva, de situaciones con alta variabilidad farmacocinética interpaciente que se transfiere a la respuesta farmacodinámica, tal y como refleja el esquema de la Figura 2 de Galpin y Evans<sup>89</sup>.

**Figura 2.** Correlación entre dosis, aclaramiento, exposición sistémica y respuesta clínica para fármacos lineales.



El balance entre eficacia y toxicidad en el paciente oncológico, establecido a partir de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, presenta comportamientos específicos respecto a otras enfermedades, porque las diferencias de concentración que determinan la sensibilidad entre las células tumorales y las células normales son muy estrechas. Aún cuando la generalización en este contexto se acompaña de una carga importante de empirismo, excepto cuando se dispone de un modelo validado, cabe señalar algunas de las exigencias básicas para su asunción<sup>90</sup>:

- Se conoce una concentración umbral extracelular para cada tejido u órgano diana que debe sobrepasarse para garantizar su respuesta.
- Cada tejido u órgano presenta un tiempo umbral de exposición que debe excederse para que aparezca efecto y que no es independiente de la concentración extracelular.
- Los valores umbral de concentración y tiempo varían ampliamente según su diana terapéutica.

Desde estas premisas, la disponibilidad de la concentración plasmática de los fármacos y la estimación de los correspondientes parámetros farmacocinéticos, permite definir su correlación con la respuesta farmacodinámica de modo que para algunos antineoplásicos como los taxanos<sup>88,91</sup> y los preparados de platino<sup>92,93</sup>, se ha establecido de forma explícita para la concentración de fármaco libre. El AUC es posiblemente el parámetro mejor estudiado desde el punto de vista farmacodinámico<sup>30</sup> y de hecho se conocen relaciones bien documentadas con la predicción de la respuesta, mayoritariamente toxicidad, al ser su medida mucho más objetiva, temprana y fácil de cuantificar que la medida de la eficacia clínica, generalmente más diferida en el tiempo<sup>65</sup>.

El AUC se utiliza como predictor de toxicidad para muchos fármacos antineoplásicos tal y como recoge la Tabla 13. A veces, como sucede para el pemetrexed, el AUC es el principal parámetro determinante de la neutropenia en los pacientes al ser covariable de su aclaramiento corporal por lo que la disminución de la función renal conlleva un agravamiento de la toxicidad<sup>68</sup>. En esta misma línea se explica la neutropenia asociada a la administración de docetaxel ya que el AUC es el único predictor de toxicidad y de eficacia de modo que una disminución del 50% en su Cl corporal representa incrementar en un 430% y en un 300% la probabilidad de desarrollar neutropenia grado 4 y neutropenia febril, respectivamente; además, una reducción de tan sólo el 25% en su eliminación corporal representa casi doblar la probabilidad de pacientes con neutropenia febril<sup>94</sup>. La validación de la respuesta clínica obtenida con diferentes valores diana de AUC y con la concentración plasmática en estado estacionario de 5-fluoruracilo<sup>21</sup>, cuantificada como tasa de respuesta (efectividad y seguridad) entre los grupos de estudio (GE) y control (GC) confirma la importancia de la selección de un valor diana óptimo (Tabla 14).

**Tabla 14.** Relación entre exposición sistémica y respuesta clínica con 5-Fluoruracilo.

Parámetros FC diana	Valor Diana	Respuesta clínica	
		Efectividad	Seguridad
AUC <sub>120</sub> (ng x h/ml)	<30.000 ng x h/ml	Tasa de respuesta (47% GE vs 31% GC)	12%GE vs 20% GC
	37.000 ng x h/ml	Tasa de respuesta (equivalente)	12%GE vs 20% GC
AUC <sub>96</sub> (ng x h/ml)	14.400-26.000 ngxh/ml	Tasa de respuesta (equivalente)	GE significativamente menor que GC
C <sub>ss</sub> (µg/l)	2.000-3.000µg/l	Tasa de respuesta (equivalente)	GE menor que en GC
	2.000-3.000µg/l	Tasa de respuesta aumentada	Similar en ambos grupos

GC: grupo control; GE: grupo de estudio; AUC: área bajo la curva; C<sub>ss</sub>: concentración en estado estacionario; ng: nanogramos; FC: farmacocinéticos.

Para establecer la relación entre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, asumiendo que el fármaco se une a los receptores de forma reversible y que sigue la ley de acción de masas, se puede recurrir entre otros, al modelo descriptivo del efecto máximo (E<sub>max</sub>) (ecuación 14).

$E = \frac{E_{\max} \times C^l}{CE_{50}^l + C}$	Ecuación 14
---	-------------

E<sub>max</sub>: efecto máximo; E: efecto medido; C: parámetro de exposición al fármaco, habitualmente concentración media o área bajo la curva concentración-tiempo; CE<sub>50</sub><sup>l</sup>: concentración necesaria para producir el 50% del efecto máximo; l: constante exponente de Hill que determina la pendiente de la curva y también representa el número de moléculas del fármaco que se encuentran unidas a receptores.

Este tipo de modelo está sujeto a un importante grado de imprecisión porque no siempre se ha validado prospectivamente y porque no permite la retroalimentación de datos relacionados con el parámetro objetivo por lo que su utilidad clínica exige escasa variabilidad en la respuesta, situación no frecuente en la terapia con antineoplásicos<sup>92</sup>. Un ejemplo representativo es la estrecha relación entre los parámetros AUC y el número de plaquetas así como entre el aclaramiento de carboplatino y su tasa de filtración glomerular, respectivamente; estas relaciones permiten la utilización de un modelo "estático" para individualizar la dosis de carboplatino y conseguir que el nadir de 25.000 plaquetas/µL se presente en menos del 5% de los pacientes tratados<sup>95</sup> como valor objetivo (ecuación 15).

<b>Carboplatino</b>	$D_{\text{carboplatino}} = 9,64 \times (\text{TFG}^{0,847} + 6,9) \times \left( \frac{P_0}{P_1} \right)^{0,541}$	Ecuación 15
---------------------	--	-------------

*D: dosis en mg; TFG: tasa de filtración glomerular en mL/min; P0: contaje de plaquetas previas al tratamiento en unidades/ $\mu$ L; P1: nadir de plaquetas tras el tratamiento en unidades/ $\mu$ L.*

La mayoría de los métodos y de modelos establecidos, con independencia del tipo de fármaco o de esquema antineoplásico, se orientan hacia la predicción de la **toxicidad** en el paciente oncológico. Actualmente se manejan dos criterios para su clasificación, la versión establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del National Cancer Institute (NCI) quizás más difundida (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) y cuya versión CTCAE v3.0 del 2003 proporciona la documentación base<sup>96</sup> para las 28 categorías de efectos adversos establecidas y con sus respectivas escalas de gradación según aspectos fisiopatológicos y anatómicos (Tabla 15).

**Tabla 15.** Categorías de efectos adversos definidos en la clasificación CTCEA v3.0.

Alergia /inmunología.	Infección.
Auditivo.	Linfática.
Sangre /Médula ósea.	Metabólica.
Cardiovascular (arritmias)	Musculoesquelética y tejidos blandos.
Cardiovascular (general)	Neurología.
Coagulación.	Ocular/Visual.
Síntomas constitucionales.	Dolor.
Muerte.	Pulmonar.
Dermatología/Piel.	Renal/Genitourinaria.
Endocrino.	Cánceres secundarios.
Gastrointestinal.	Función sexual /reproductiva.
Crecimiento y desarrollo.	Cirugía/daño intraoperatorio.
Hemorragia.	Síndromes.
Función hepática y pancreática.	Vascular.

Los parámetros bioquímicos y hematológicos relacionados con la toxicidad presentada por el paciente oncológico se corresponde con los de cualquier enfermedad. Así, los niveles de hemoglobina se relacionan con la anemia; la creatinina plasmática con la función renal; el número de plaquetas, leucocitos y neutrófilos con la trombocitopenia, leucoci-

topenia y neutropenia respectivamente. Desde el punto de vista cronológico, tomando como referencia el momento de administración del fármaco, la toxicidad en el paciente oncológico se clasifica como *inmediata*, si aparece a las horas o pocos días, *precoz*, si se manifiesta a los días o semanas, *retardada*, cuando lo hace en semanas o meses *ytardía* cuando aparece en meses o incluso años tras finalizar el tratamiento. Para cada efecto adverso se asigna un grado utilizando la escala de 1 a 5 (1: Leve; 2: Moderado; 3: Grave; 4: Amenazante para la vida del paciente o discapacitante y 5: Ocasiona la muerte del paciente). A modo de ejemplo, la Tabla 16 muestra la clasificación de un paciente que presenta diarrea con deshidratación, que a su vez sufre hipotensión y que requiere tratamiento intravenoso.

**Tabla 16.** Clasificación de la toxicidad gastrointestinal por quimioterapia antineoplásica según la CTCAE v3.0 (situación extraída de un caso clínico).

Efecto adverso	Grado de toxicidad				
	1	2	3	4	5
Diarrea (Considerar deshidratación, hipotensión)	Incremento <4 deposiciones/día; aumento ligero de producción de ostomía	Incremento de 4-6 deposiciones/día, aumento moderado de producción de ostomía, necesidad de fluidos IV <24 h, no interfiere actividad diaria.	Incremento $\geq 7$ deposiciones/día o incontinencia; o aumento elevado de producción de ostomía; o necesidad de fluidos IV $\geq 24$ h u hospitalización, interfiere actividad diaria	Consecuencias fisiológicas que comprometen la vida del paciente (colapso hemodinámico)	Muerte
Deshidratación (Considerar además diarrea, vómitos, hipotensión)	Sequedad de membranas mucosas y/o disminución de turgencia de la piel, requiere aumento de aporte de líquidos orales	Requiere reposición de fluidos IV <24 h	Requiere reposición de fluidos IV $\geq 24$ h	Consecuencias fisiológicas que comprometen la vida del paciente (colapso hemodinámico)	Muerte
Hipotensión. Considerar también Síncope (desmayo)	Cambios, pero sin requerir tratamiento	Requiere reposición de fluidos IV u otro tratamiento <24 h; sin consecuencias fisiológicas	Requiere tratamiento $\geq 24$ h, pero se resuelve sin consecuencias fisiológicas	Shock (asociado con acidemia y afectación de órgano vital)	Muerte

#### 4.4. Parámetros Farmacogenéticos

La información farmacocinética y farmacodinámica<sup>2,12</sup> sobre los fármacos antineoplásicos no es suficiente para explicar los cambios en la relación concentración plasmática-respuesta en el paciente oncológico, por lo que se ha establecido desde hace más de diez años, que la variabilidad en la respuesta clínica también tiene una causa genética<sup>97</sup>. En consecuencia, actualmente, los términos respuesta farmacocinética y respuesta farmacodinámica se conjugan con el término "dosis genética en los individuos" porque hay necesidad urgente de información sobre las relaciones entre toxicidad de los antineoplásicos, respuesta clínica y polimorfismo de los enzimas, de los transportadores y de los receptores implicados en la disposición de estos fármacos; su objetivo es aproximarse con mayor fiabilidad al concepto de individualización posológica, antesala de la personalización de los tratamientos en los pacientes<sup>98</sup>.

La farmacogenética y la farmacogenómica se ocupan de la caracterización fenotípica y genotípica de los polimorfismos genéticos implicados en el metabolismo de fármacos y en los receptores, con objeto de explicar la diferencia en el resultado terapéutico que se observa en los pacientes tras la exposición a los fármacos basándose en los patrones genéticos de cada uno<sup>99</sup>. Actualmente, es posible acceder a este tipo de información en la página web "The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base" (PharmGKB) cuya base de datos incluye 437 medicamentos, 350 enfermedades, 118 fenotipos, 234 variantes genéticas, de modo que agrupando las variables fármaco, enfermedad y gen devuelve información sobre el estado de conocimiento sobre fenotipo, genotipo y apoyo bibliográfico<sup>100</sup>. Así, el acceso a la misma, actualizada en enero de 2007, no dispone de información sobre fenotipo o genotipo relacionados con fármacos que presentan escasa metabolización como por ejemplo carboplatino y pemetrexed pero si dispone de un trabajo que explica la variabilidad interindividual de docetaxel a través del fenotipo y genotipo de CYP3A<sup>101</sup>.

Los **polimorfismos** se han identificado en enzimas metabólicas, enzimas transportadoras y dianas terapéuticas relacionadas con la disposición de los antineoplásicos emergiendo así la importancia de integrar esta información en las bases posológicas en Oncología<sup>70,102,103</sup>. Recientes trabajos en esta línea<sup>8</sup> evidencian variantes del citocromo P-450 y de la MDR1 o glicoproteína-P, para la metabolización (fase I y II) y para el transporte de los fármacos antineoplásicos, respectivamente (Tabla 17).

**Tabla 17.** Fármacos antineoplásicos y enzimas participantes en su metabolismo y transporte.

Fármaco	Metabolismo (Fase I)	Metabolismo (Fase II)	Secretor
<b>Antimitóticos</b>			
Paclitaxel	CYP2C8 <sup>a</sup> , CYP3A4/5 <sup>a</sup>		P-gp
Docetaxel	CYP3A4/5 <sup>a</sup>		P-gp
Vincristina	CYP3A4/5 <sup>a</sup>	GST	P-gp
<b>Antibióticos antitumorales</b>			
Doxorubicina		GSTP1	P-gp, BCRP
Epirubicina		UGT1A1, UGT2B7	P-gp, MRP2, BCRP
<b>Derivados del platino</b>			
Oxaliplatino		GSTM1, GSTP1, GSTT1	MRP2
Cisplatino		GSTM1, GSTP1, GSTT1	MRP2
Carboplatino		GSTM1, GSTP1, GSTT1	MRP2
<b>Inhibidores de la topoisomerasa</b>			
Irinotecán	CYP3A4/5 <sup>a</sup>	UGT1A1	P-gp, MRP2, BCRP
Topotecán			P-gp, MRP2, BCRP
Etopósido	CYP2C9, CYP3A4/5	UGT1A1, GSTP1	P-gp
<b>Antimetabolitos</b>			
Fluorouracilo	DPD		
Capecitabina	DPD		
Metotrexato		TPMT, GST	MRP2, BCRP
<b>Agentes alquilantes</b>			
Ciclofosfamida	CYP2A6, CYP2B6 <sup>a</sup> , CYP2C8/9/19, CYP3A4/5	ALDH, GSTA1	
Ifosfamida	CYP2A6, CYP2B6 <sup>a</sup> , CYP2C8/9/19, CYP3A4/5	GST	

<sup>a</sup> Enzima que contribuye mayoritariamente en el metabolismo del fármaco; ALDH = aldehído dehidrogenasa; BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = citocromo P450; DPD = dihidropirimidina dehidrogenasa; GST = glutation S-transferasa; MRP2 = multidrug resistance protein 2; P-gp = P-glicoproteína; TPMT = tiopurina metiltransferasa; UGT = uridina difosfato glucuronosiltransferasa.

Hasta el momento se han desarrollado con éxito estrategias farmacogenéticas para individualizar la administración de tiopurinas en niños con leucemia aguda linfoblástica y para la utilización del 5-fluorouracilo en el cáncer de colon constituyendo un área de intensa actividad de investigación en la optimización del tratamiento del cáncer de mama, colonrecto, cabeza y cuello, entre otros<sup>100</sup>. Un ejemplo del estado actual de estos estudios se esboza en la Tabla 18 para el cáncer de mama al evidenciarse elevada variabilidad en la respuesta como consecuencia de presentar los fármacos manejados (ciclofosfamida, doxorubicina,

taxanos, tamoxifeno e inhibidores de aromatasas) eliminación por biotransformación metabólica que está influenciada por la variabilidad genética convirtiéndose en indicador de la predicción de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad<sup>9</sup>.

**Tabla 18.** Relación entre tipo de esquema de quimioterapia (cáncer de mama) y polimorfismo genético en enzimas metabólicas.

Gen	Polimorfismo monogénico (PM)	Población/sucesos*	Esquema tratamiento	Variables respuesta	Riesgo (IC 95%)
<b>Ciclofosfamida</b>					
GSTM1	GSTM1 genotipo nulo	92 pacientes	FAC	SG o SLE	GSTM1 no significativo
GSTP1	GSTP1 allo105Val	71/240 sucesos	C	SG	GSTP1 Val/Val HR = 0,3 (0.1-1)
GSTA1	GSTA1*B	66/245 sucesos	C	S a los 5 años	GSTA1 *B/*B HR = 0,5 (0,3-1)
CYP3A4; CYP3A5; GSTM1/T1	CYP3A4*1B; CYP3A5*3; GSTM1/T1 genotipo nulo	35/90 sucesos	Antraciclina-C	SG o SLE	Grupo de fármaco bajo (CYP3A4*1B-CYP3A5* -GSTS) vs grupo de fármaco elevado HR = 4,8 (1,8-12,9) para SG
17 genes por ej, CYPs; GSTs; AUCB1	29 PM	55/85 sucesos	C y cisplatino	SG y FC de la C	Cada CYP3A4*1 <sup>a</sup> , CYP3A5*3, GSTM1 nulo mejor SG (p<0.05)
<b>Tamoxifeno</b>					
SULT1A1	SULT1A1*2	100/337 sucesos	TAM	SG	SULT1A1*2/*2 HR = 2,9 (1,1-7,6) tratados sólo con TAM
CYP2D6; CYP2C9; CYP3A5; SULT1A1	CYP2D6*3,*4,*5,*6; CYP2C9*2,*3; CYP3A5*3; SULT1A1*2	80 pacientes	TAM con o sin inhibidor CYP2D6	Cp de TAM y metabolitos	CYP2D6*Vt/Vt disminuye la concentración plasmática de endoxifeno (p<0,001)
CYP2D6; UGT2B15; SULT1A1	CYP2D6*4; UGT2B15*2; SULT1A1*2	106/337 sucesos	TAM	SG	CYP2D6 no significativo; UGT2B15*2 y SULT1A1*2 HR = 4,4 (1,17-16,55) para SG tratados sólo con TAM
CYP2D6; CYP3A5	CYP2D6*4,*6; CYP3A5*3	101/233 sucesos	TAM	SG o SLE	CYP2D6*4/*4 H = 1,9 (0,91-3,82) para SLE

\* Sucesos incluidos muerte para supervivencia global (SG) y recurrencia para supervivencia libre de enfermedad (SLE); **Gen:** AUCB1: Adenosina trifosfato-binding cassette, subfamilia B, miembro1; CAT: Catalasa; GSTA1: Glutathion S-transferasa A1; GSTP1: Glutathion S-transferasa  $\pi$ ; GSTM1: Glutathion S-transferasa  $\mu$ 1; GSTT1: Glutathion S-transferasa  $\theta$ 1; MnSOD: Manganese superóxido dismutasa; MPO: mieloperoxidasa; PM: polimorfismo monogénico; SULT1A1: Familia sulfotransferasa, citosólica, 1<sup>a</sup>, preferente fenol, miembro 1; UGT: Uridin difosfato glucoroniltransferasa; **Esquemas:** FAC: 5-Fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida; TAM: tamoxifeno; C: Ciclofosfamida; FC: farmacocinética; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza.

La relación entre **enzimas metabolizadoras** y antineoplásicos se ha descrito también para irinotecán, profármaco transformado por medio de las carboxilesterasas del hígado en el metabolito activo SN-38. Las diarreas severas presentadas por algunos pacientes son debidas al efecto tóxico directo del SN-38 sobre el intestino y la variabilidad en su glucuronización<sup>104</sup>. Son igualmente referentes los profármacos tiopurínicos (6-mercaptopurina, 6-tioguanina y azatiprina) cuya activación a 6-tioguanina nucleótido se realiza por la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), de actividad hereditaria y que representa uno de los factores responsables de las variaciones individuales en la toxicidad y eficacia terapéutica de las tiopurinas<sup>105</sup>. Este hecho justifica que desde 1991, en algunos hospitales americanos, se realice el test de genotipo de la TPMT para individualizar la terapia en pacientes con leucemia aguda linfoblástica<sup>106</sup>.

El polimorfismo en **dianas terapéuticas** se recoge utilizando como ejemplo la timidilato sintetasa (TS)<sup>107</sup> que presenta dos formas polimórficas (2R) o (3R) de la cadena de 28 pares de bases. Los pacientes con cáncer colorectal metastásico con genotipo 2R/2R presentan una respuesta del 50% frente al 9% de los de genotipo 3R/3R y al 15% de los 2R/3R<sup>108</sup>. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), alternativamente denominado HER1, es una proteína transmembrana esencial para el normal funcionamiento celular que está sobreexpresado en muchos tipos de cáncer (Tabla 19) por lo que su bloqueo con moléculas (ligandos) como los anticuerpos monoclonales (cetuximab) o las sales de platino (oxaliplatino) favorece que se dimerice o heterodimerice con otros receptores relacionados como HER2/neu, controlando el crecimiento celular y la respuesta clínica<sup>93</sup>.

**Tabla 19.** Tipos de cáncer y porcentaje de pacientes con sobreexpresión del factor EGFR.

Tipo de cáncer	% de pacientes con sobreexpresión
Cabeza y cuello	80-100
Renal	50-90
Pulmón no microcítico	40-81
Glioma	40-63
Ovario	35-70
Vejiga	31-48
Pancreático	30-95
Colorecto	25-82
Mama	14-91

El polimorfismo en el grupo de **enzimas transportadores** de membrana pertenecientes a la familia AUC (ATP-binding cassette) incluye a la familia MDR1 que codifica a la glicoproteína P y también a las familias pertenecientes a las proteínas de resistencia a fármacos (MRPs). Todas estas proteínas se expresan en gran número de tejidos y se sobreexpresan en líneas celulares tumorales; su principal función es secretar al exterior los fármacos que han accedido a la célula, aumentando con ello la resistencia al tratamiento. Muchos antineoplásicos son sustratos de estas MRP. Se ha observado que aunque con baja frecuencia (<1%), mutaciones en el gen MRP1, que dan lugar a la sustitución Q433S, doblan la resistencia a doxorubicina en líneas celulares<sup>110</sup> aunque su repercusión no ha sido todavía estudiada a través de ensayos clínicos.

En síntesis, el estado actual de información farmacogenética comienza a ser suficientemente importante como para considerar las diferencias del perfil genético constitucional del paciente y también del tumor responsable de su enfermedad a tratar<sup>111</sup>.

#### **4.5. Parámetros Farmacoterapéuticos**

En Oncología las variables representativas de la respuesta clínica no son fácilmente evaluables porque no siempre se manifiestan en los pacientes los efectos adversos y los terapéuticos de la quimioterapia de forma inmediata. En cualquier paciente oncológico el objetivo es lograr la mejor respuesta en relación a su situación clínica, en cada momento de su vida; pero este planteamiento requiere la conjugación de todos los parámetros anteriormente descritos más los inherentes al entorno en dónde se realiza el tratamiento.

Entre los factores determinantes del perfil farmacoterapéutico, el ámbito terapéutico es de interpretación compleja porque resulta difícil delimitar los perfiles dosis-concentración y concentración-respuesta ya que los fármacos antineoplásicos se administran generalmente en combinación y asociados, a su vez, a fármacos de soporte<sup>112</sup>. Se plantean de este modo cuestiones relacionadas con la selección de los esquemas, su manejo (intensidad y densidad de dosis), cumplimiento y las potenciales interacciones fármaco-fármaco bien por metabolismo o bien por transporte.

La combinación de fármacos antineoplásicos establecida para cada tipo de tumor y estadio de la enfermedad<sup>113</sup>, considera los diferentes mecanismos de acción (dependiente o no de las fases del ciclo celular),

criterios de dosis (intensidad o no) y las diferencias en los periodos de administración (concomitante o secuencial), por lo que actualmente se dispone de centenares de esquemas farmacoterapéuticos (EFT) para el tratamiento del cáncer<sup>114,115</sup>. En general, para tumores sensibles a fármacos cuya relación entre la dosis (concentración) y la respuesta es lineal o logarítmico lineal (curva sigmoidea tradicional), la administración se realiza de forma secuencial y, a concentraciones clínicamente aceptables, por lo que en estos casos es posible plantearse el criterio de intensidad de dosis en busca de una mayor respuesta oncolítica (ejemplo: agentes alquilantes)<sup>116</sup>. Para los EFT con algún componente que presenta "techo terapéutico" por requerir transformación metabólica (ejemplo antimetabolitos), su administración se realiza de forma concurrente a intervalos de tres o cuatro semanas<sup>89</sup>.

Actualmente, para el tratamiento de muchos tipos de cáncer se dispone de EFT o regímenes de tratamiento considerados estándar de la práctica asistencial o patrones de referencia. En la Tabla 20 se describen, como un ejemplo representativo de la situación, los más utilizados para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama (con ganglios positivos o ganglios negativos)<sup>117,118</sup>.

**Tabla 20.** Combinaciones de antineoplásicos más utilizadas en el tratamiento de cáncer de mama.

<b>Cáncer de mama con presencia de Ganglios negativos</b>
CMF FAC AC TAC
<b>Cáncer de mama con presencia de Ganglios positivos</b>
FAC FEC AC ± paclitaxel secuencial A(D)→CMF E→CMF A-T-C, dosis densas: AC x4 + paclitaxel x4, esquemas quincenales con filgrastim de soporte

*C: ciclofosfamida, M: metotrexato, F: 5-Fluorouracilo, A (D): adriamicina, E: Epirubicina, T: Taxanos (Paclitaxel / Docetaxel).*

En un intento de simplificar la utilización de estos esquemas de tratamiento, en la práctica asistencial se han consolidado bajo nomenclaturas no siempre normalizadas<sup>114</sup>, de acrónimos formados con la primera letra del nombre comercial del producto (AC, para Adriamicina –nombre comercial– y Ciclofosfamida nombre genérico) o por la

denominación común internacional de los componentes (FEC, para 5-fluoruracilo, epirubicina y ciclofosfamida). Las variantes a estos acrónimos tratan de reflejar el valor de la dosis por m<sup>2</sup> de uno sólo de los componentes (FEC-600, para ciclofosfamida; o FE<sub>100</sub>C, para epirubicina) o de todos (F<sub>500</sub>A<sub>50</sub>C<sub>500</sub>). Existen expresiones sofisticadas para incluir los correspondientes **parámetros posológicos** (dosis, intervalos, número de ciclos, duración o frecuencia de administración) como por ejemplo (D<sub>75</sub>A<sub>50</sub>C<sub>500</sub> x6/21d). También, se utilizan los acrónimos precedidos de "doble d" para la densidad de dosis (ddAC) y, finalmente, para representar el tipo de administración concurrente o secuencial, se escriben juntas las letras que componen el acrónimo (TAC) o separadas por una flecha (ACαT). En definitiva, una fuente de variabilidad porque las dosis, ciclos, vías y periodicidad de administración de los EFT exigen una descripción detallada de su manejo (Tabla 21).

**Tabla 21.** Esquemas farmacoterapéuticos estándar de práctica asistencial en cáncer de mama (acrónimo, dosis, vía y días)<sup>119,120,121</sup>.

<b>CMF y modificaciones:</b>			
<b>CMF</b>			
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Metotrexato	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
5-Fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Se administra cada 21 días, hasta 6 ciclos, con una duración entre 18 y 24 semanas.			
<b>CMF seguido de doxorubicina</b>			
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Metotrexato	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
5-Fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Doxorubicina	75 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Se administra cada 21 días, durante 4 ciclos.			
<b>AC y modificaciones:</b>			
<b>AC</b>			
Doxorubicina	60 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1 (+8)
Se administra cada 21 días, 4 ciclos, con una duración entre 12 y 16 semanas.			
<b>AC seguido de paclitaxel</b>			
Doxorubicina	60 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Cada dos semanas con soporte de G-CSF, o cada 3 semanas (4 ciclos) seguido de Paclitaxel			
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	perf i.v. (3 h)	día 1
Cada dos semanas con soporte de G-CSF, o cada 3 semanas (4 ciclos)			
<b>AC→T</b>			
Doxorubicina	60 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Se administra cada 21 días (4 ciclos), posteriormente			
Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Se administra cada 21 días (4 ciclos)			

**Tabla 21.** Esquemas farmacoterapéuticos estándar de práctica asistencial en cáncer de mama (acrónimo, dosis, vía y días) (Continuación).

<b>AC→TH</b>			
Doxorubicina	60 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Se administra cada 21 días (4 ciclos), entonces			
Docetaxel + Trastuzumab	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Se administra cada 21 días (4 ciclos) + Trastuzumab cada 21 días durante 1 año			
<b>TAC</b>			
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	i.v. 1 h perf.	día 1
Doxorubicina	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v. 15 min.perf	día 1
Ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Se administra cada 21 días hasta 6 ciclos			
<b>FAC y sus combinaciones</b>			
<b>FAC (CAF)</b>			
5-Fluorouracilo	500 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1 (+8)
Doxorubicina	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Cada 28 días, 6 ciclos, con una duración entre 18 y 24 semanas.			
<b>FEC (CEF)</b>			
5-Fluorouracilo	500-600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Epirubicina	(50-)100 g/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Ciclofosfamida	500-600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Se administra cada 21 días			
<b>CPTDH</b>			
Trastuzumab	4 mg/Kg	i.v.	día 1, ciclo 1
	2 mg/mg	i.v.	Resto ciclos: 1 año /semanal
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	día 1
Carboplatino	AUC = 6 (Calvert)	i.v.	día 1
Se repite la administración de docetaxel y carboplatino cada 21 días (6 ciclos)			

El concepto de **intensidad de dosis** (mg/m<sup>2</sup>/semana) en los tratamientos quimioterápicos se introdujo por Hryniuck<sup>122</sup> en 1986 y se refiere a la cantidad de fármaco (dosis) ajustada al tamaño corporal (m<sup>2</sup>) por unidad de tiempo (semana). Es un concepto que sustenta los nuevos abordajes terapéuticos de regímenes intensivos, con o sin trasplante de médula ósea o de células hematopoyéticas de sangre periférica, porque supone una mejoría de resultados en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, principalmente en pacientes con alto riesgo de recidiva. En este campo existen resultados esperanzadores en cuanto a beneficio a largo plazo en pacientes con pronóstico desfavorable en cáncer de mama<sup>123,124</sup>.

La importancia de este concepto en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama se basa en la evidencia<sup>125,126</sup> de que los pacientes que

no alcanzan un cierto valor umbral de intensidad de dosis pueden obtener escaso o nulo beneficio clínico<sup>127,128</sup> y aún cuando es motivo de controversia<sup>116,129</sup>, la información retrospectiva y algunos datos prospectivos respaldan la importancia de evitar reducir arbitrariamente la intensidad de la dosis<sup>127,130</sup>. Los factores de riesgo o predictores, para que los pacientes no reciban las dosis predefinidas en los correspondientes esquemas de tratamiento antineoplásico, se han estudiado en grandes poblaciones de pacientes en adyuvancia para estadios tempranos de cáncer de mama. Así, un estudio retrospectivo<sup>131</sup> a nivel nacional en USA y con una población de más de 20.000 pacientes, más del 50% de las pacientes reciben menos del 85% de la intensidad de dosis planeada. Entre los factores de riesgo identificados en la población se destaca el envejecimiento, el sobrepeso, los esquemas de tres componentes y la frecuencia de administración (ciclos) superior a 21 días. La causa principal para reducir las dosis o su retraso en los ciclos (toxicidad limitante de dosis) ha sido la neutropenia. Esta misma situación, analizada para una población española cercana a 400 pacientes tratadas en el hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, con los esquemas FEC y AC, se sitúan en la misma línea ya que más del 60% de las pacientes no consiguen un cumplimiento del 100 % de la intensidad de dosis<sup>24</sup>.

Como parámetro farmacoterapéutico, la intensidad de dosis también ha sido analizada en el tratamiento del linfoma no Hodgkin agresivo con los regímenes basados en el esquema CHOP y similares, en un estudio a nivel nacional en USA con más de 4.500 pacientes<sup>132</sup>. Las reducciones de dosis superiores al 15% de la intensidad de dosis prevista, alcanzan a más del 50% de los pacientes tratados y de nuevo el beneficio clínico en los pacientes con linfoma de célula grande difusa, expresado en supervivencia a los 5 años se ve reducido drásticamente desde el 80% al 32% cuando la dosis recibida es inferior al 70% de la planeada<sup>133</sup>. Entre los factores de riesgo identificados destaca la edad de los pacientes tratados, su deterioro clínico, el estadio de la enfermedad y el lugar de tratamiento.

La incorporación de **nuevos tratamientos** antineoplásicos y la necesidad de evidenciar su mejora sustancial en la respuesta oncológica (apartado 6) respecto a los tratamientos estándar requiere, previamente a la toma de decisiones clínicas, manejar más de una variable respuesta para su incorporación al arsenal terapéutico del sistema sanitario público o privado. El coste de la terapia antineoplásica se ha incrementado de forma extraordinaria en los últimos años y un ejemplo sería la

aparición de los taxanos hace unos 15 años cuyo avance, semejante al de las antraciclinas diez años antes, ha supuesto un importante aumento del tiempo libre de enfermedad y de la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama<sup>134</sup>. En este sentido se ha podido confirmar recientemente en un estudio con 3.121 pacientes y objetivo principal la supervivencia libre de enfermedad, con un valor de la tasa de peligrosidad (hazard ratio) de 0,72 (IC95% 0,59-0,86) que la adición secuencial de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), pero no la escalada de dosis de doxorubicina, mejora los resultados (recaídas y muerte) de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama y nódulos positivos. Otro estudio reciente incorpora el docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) al esquema AC (50/500 mg/m<sup>2</sup>) –esquema TAC– para comparar con el esquema FAC<sup>117</sup>, planteándose la supervivencia libre de enfermedad como variable principal en 1.491 pacientes, con una potencia estadística del 97%, demostrando una reducción del riesgo relativo del 27% independientemente del número de ganglios.

Un nuevo avance en los tratamientos de cáncer de mama lo representa los anticuerpos monoclonales humanizados como por ejemplo trastuzumab (Herceptin®), que recientemente se ha incorporado junto con AC seguido de docetaxel y trastuzumab o bien, Docetaxel y carboplatino seguido de trastuzumab al tratamiento en adyuvancia del cáncer de mama en estadios II y III, en pacientes con nódulos positivos que sobre expresan el gen HER-2. Al año de tratamiento se aprecia mejoría significativa en la SLE y a los dos años de tratamiento, en mujeres que sobreexpresan el gen HER-2, la SLE presentaba diferencias del 8,4% respecto a su no administración pero la SG no proporcionó diferencias estadísticamente significativas<sup>135</sup>.

Las ventajas terapéuticas demostradas por los nuevos tratamientos se acompañan con más frecuencia de la deseada de un incremento significativo en incidencia y gravedad de efectos tóxicos hematológicos y no hematológicos en las pacientes, que exige la incorporación de tratamiento de soporte. La incidencia de interacciones farmacológicas potenciales o reales en el paciente oncológico no está bien descrita en la bibliografía y probablemente es mayor que la estimada<sup>136</sup>. Tampoco son recogidas en directrices generales de la Agencia Reguladora FDA<sup>79</sup> a pesar de su creciente relevancia clínica por el incremento en el número de fármacos y por el cambio en el perfil de los pacientes politratados y, también, por el envejecimiento de la población con mayor riesgo de sufrir interacciones farmacológicas de resultado incierto<sup>137</sup>.

Las **interacciones farmacológicas** se clasifican según criterios farmacéuticos, farmacocinéticos y farmacodinámicos, agrupándose según el tipo de proceso comprometido y el resultado (positivo o negativo) de la misma. Las interacciones a nivel metabólico se deben a que un número importante de antineoplásicos son sustrato de las isoenzimas CYP3A4, entre ellos bortezomib, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, epipodofilotoxinas (etopósido y tenipósido), alcaloides de la vinca, gefitinib, imatinib, irinotecán y ambos taxanos, de forma que la asociación en el tratamiento de otros fármacos inductores (antiepilépticos) o *inhibidores* (azoles, ciclosporina) modifican su respuesta.

Varios ejemplos ilustran la importancia de este aspecto. Así, la administración de paclitaxel seguida de doxorubicina o epirubicina genera un aumento del 30% en el AUC de estos últimos fármacos por lo que se recomienda que las antraciclinas sean el primero de los fármacos a administrar y así soslayar su interacción por excreción biliar<sup>138</sup>. Paclitaxel y gemcitabina exhiben una interacción farmacocinética de consecuencias clínicas no establecidas y que se manifiesta por una reducción significativa del aclaramiento y volumen de distribución corporal de la gemcitabina de modo que la variabilidad interindividual e intradividual desciende desde valores del 50% a poco más del 20% en estos parámetros farmacocinéticos<sup>139</sup>. Los valores de AUC de la ciclofosfamida y del cisplatino, cuando se administran a dosis altas, se ven reducidos más del 20% para ambos antineoplásicos, en los pacientes tratados simultáneamente con ondansetrón como antiemético, debido a su interacción durante la metabolización<sup>140</sup>. Tampoco en este caso, se conocen las consecuencias clínicas de ambas interacciones.

## 5. Individualización posológica en el paciente oncológico

---

El objetivo general de la individualización posológica es conseguir el máximo efecto terapéutico minimizando el riesgo de toxicidad y el fracaso terapéutico<sup>141</sup>. Por tanto, la indicación de individualización de la dosis en un paciente oncológico correctamente diagnosticado es alcanzar y mantener la máxima eficacia antineoplásica, con una toxicidad aceptable para los pacientes y los profesionales, a fin de lograr la remisión de la enfermedad o el máximo tiempo libre de enfermedad<sup>21</sup>.

La aproximación a la dosis óptima individual se sustenta en la selección del tratamiento (fármacos, dosis, vías, métodos de administración y duración), en el método de dosificación<sup>31.142</sup>, en la monitorización de los niveles de fármacos<sup>19,20,21,30</sup> y en el modelo de ajuste de la dosis<sup>34,37</sup>. El método más tradicional para establecer la dosis individual de los fármacos antineoplásicos es su normalización por el tamaño corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$  o  $\text{mg}/\text{kg}$ ) del paciente<sup>19</sup>. También es conocido porque su aplicación proporciona alta variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas (de 2 a 5 veces)<sup>31</sup>, en los parámetros farmacocinéticos<sup>89,143</sup>, en los farmacodinámicos<sup>144</sup> y en la respuesta<sup>145</sup> que finalmente es responsable de una toxicidad o ineficacia inaceptables.

Diferentes estrategias para la individualización de la dosis de anti-neoplásicos han sido definidas<sup>61</sup>; unas veces basadas en métodos de control adaptado a cada paciente individual, según valores de concentración plasmática de algún biomarcador o de parámetros farmacocinéticos predeterminados; sin embargo, la monitorización de las concentraciones plasmáticas que como práctica asistencial está bien definida<sup>37</sup>, es poco utilizada como herramienta para establecer la individualización de las dosis, posiblemente porque su indicación requiere el cumplimiento de premisas no suficientemente bien conocidas. Complementariamente, la disponibilidad de modelos PK-PD validados y la implantación del método bayesiano<sup>80</sup>, actualmente recomendado por su flexibilidad en la información intrínseca sobre la población a la que a priori se estima que pertenece el paciente a monitorizar, así como por su adaptabilidad a los tiempos de muestreo. Ambas características aseguran, mejor que ninguna otra estrategia, los potenciales beneficios clínicos del ajuste de dosis en el paciente.

### 5.1. Métodos para individualizar las dosis de los antineoplásicos

Para individualizar las dosis de los antineoplásicos habitualmente se aplican tres métodos: el tradicional o empírico, *a priori* y *a posteriori*. El método tradicional está basado en la utilización de una variable antropométrica del paciente (peso real o superficie corporal) o bien, ninguna cuando se utilizan dosis fijas.

Los *métodos a priori* se aplican cuando existe una estrecha relación entre el parámetro farmacocinético (respuesta farmacocinética) y el parámetro farmacodinámico (respuesta en el paciente), en general basados en la exposición-eliminación y en la tolerancia de los fármacos. Los datos antropométricos, biológicos y fisiológicos de los pacientes forman parte de estos métodos pero nunca las concentraciones plasmáticas del fármaco cuya dosis se pretende individualizar<sup>21,31</sup>.

El paradigma en Oncología de los métodos de individualización posológica *a priori* está representado por el carboplatino y las fórmulas (modelos) establecidas por Calvert<sup>73</sup> (ecuación 11) y Chatelut<sup>74</sup> (ecuación 12). No obstante, aunque estos métodos de individualización posológica son sencillos de aplicar en la práctica asistencial y, compensan parcialmente la variabilidad interindividual de la respuesta, su capacidad predictiva es inferior a la obtenida con los métodos *a posteriori*<sup>21</sup>.

Los métodos *a posteriori* están basados en la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los antineoplásicos y los datos del paciente que influyen en la variabilidad interindividual o la variabilidad interocasión<sup>30</sup>. Su utilización se recomienda cuando las administraciones del antineoplásico son cíclicas o bien en perfusión IV continua<sup>30</sup> de larga duración porque permiten la adaptación de la dosis a tiempo real durante la perfusión IV (ejemplo etopósido)<sup>146</sup> o para el siguiente ciclo (ejemplo 5-FU). Las estrategias manejadas han sido los métodos lineales, los nomogramas y la estimación de parámetros farmacocinéticos individuales. Los *métodos lineales* y los nomogramas son de escasa utilidad en Oncología porque asumen una relación lineal entre la concentración plasmática y la dosis administrada que es muy sensible a las desviaciones en las variables predictoras<sup>29,30,34,36</sup>.

El cálculo de los parámetros farmacocinéticos del paciente requiere, según la situación, aplicar métodos compartimentales o no compartimentales y exige para su correcta caracterización la determinación de un número de muestras de sangre que limita su aplicación práctica. Este

requisito ha sido resuelto, en parte, mediante el desarrollo de *modelos lineales* (ecuación 16) como sucede para la estimación del AUC (variable dependiente) con un número reducido de valores de concentración plasmática<sup>86,81</sup> a tiempos prefijados (variable independiente).

$$AUC_{\text{fármaco}} = \text{Constante} + M_1 \times C_{t_1} + M_2 \times C_{t_2} + M_3 \times C_{t_3} + \dots + M_i \times C_{t_i} \quad \text{Ecuación 16}$$

*AUC: área bajo la curva Cp-t en mg x min/L; C<sub>tj</sub>: es la j-ésima concentración plasmática del antineoplásico medida a tiempo t<sub>j</sub>; M<sub>i</sub>: es el coeficiente asociado al modelo lineal; Constante: es la ordenada en el origen del modelo y, el subíndice i representa el número de muestras incluidas en la ecuación.*

Un ejemplo de modelo lineal para el cálculo del AUC de MTX administrado a dosis alta en perfusión de 6-8 horas y tres muestras de sangre (ecuación 17), es el manejado en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia desde hace más de 10 años<sup>147</sup>.

$$AUC_{\text{MTX}} = 489,37 + 1,93 \times C_{10 \text{ min}} + 10,40 \times C_{3 \text{ h}} + 13,25 \times C_{12 \text{ h}} \quad \text{Ecuación 17}$$

*AUC: área bajo la curva en μMxh; C: concentración plasmática en μM.*

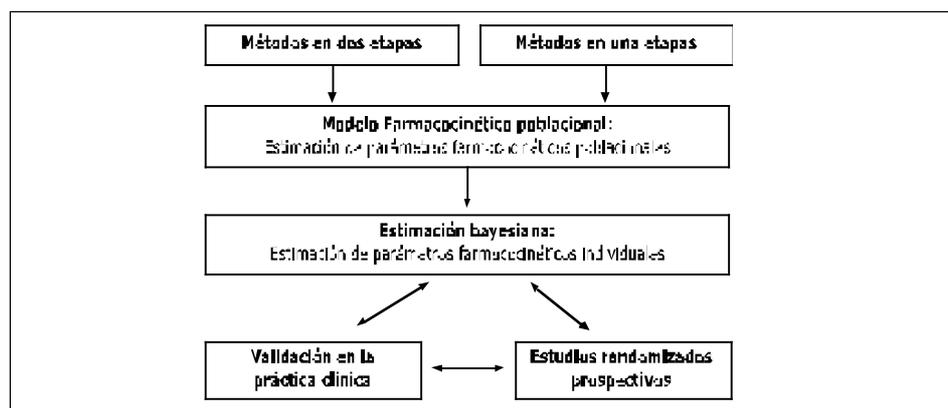
La precisión obtenida con estos modelos no siempre es la deseada porque requieren aplicarse en las mismas condiciones en las que han sido desarrollados; es decir, mismo tipo de esquema antineoplásico, población de pacientes de características similares, monitorización de los fármacos con la misma técnica analítica y extracción de las muestras de sangre a los tiempos predeterminados. Estas condiciones explican la diversidad de modelos existentes para etopósido, docetaxel, doxorubicina, carboplatino, ciclofosfamida, topotecán e irinotecán y sus metabolitos, entre otros fármacos; la Tabla 11 incluye algunos de los propuestos para la individualización de la dosis de carboplatino con diferentes dianas terapéuticas y de respuesta clínica.

Desde un punto de vista estadístico, los métodos de **estudio poblacional** se clasifican en función de la asunción sobre la densidad de probabilidad (métodos paramétricos y métodos no paramétricos) de los parámetros farmacocinéticos y, también, en función de la forma en que se realiza la estimación de los mismos (métodos en una etapa y métodos en dos etapas). Los *métodos paramétricos* han sido y siguen siendo, los más empleados en los estudios de farmacocinética y farmacodinamia poblacional, a pesar de no contemplar posibles desviaciones tales como multimodalidad, asimetría y valores extremos de los parámetros por lo que se requiere realizar una exploración gráfica de los datos y verificar la validez de las asunciones estadísticas mediante prue-

bas de normalidad, así como, el planteamiento de su resolución mediante modelos con distribución de probabilidad mixta. Los *métodos no paramétricos*<sup>36</sup> y, en particular, el modelo de efectos mixtos ("*Nonlinear Mixed Effects Model*", NONMEM), de reciente incorporación al análisis poblacional de datos en Oncología<sup>148</sup>, permite la inclusión de parámetros de efecto fijo y aleatorio, tanto interindividual como intraindividual (modelo farmacostatístico) y realizar su estimación en una única etapa<sup>21,27</sup>. Así, mediante modelos de regresión múltiple se estudia la influencia de las características antropométricas, biométricas, fisiopatológicas o cualquier otro predictor de los pacientes sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos manejados para individualizar las dosis. Las ventajas estadísticas de este método, aparte de su mayor eficacia en la estimación de los parámetros poblacionales, estriba en la posibilidad de estimar los intervalos de confianza de todos los parámetros y la capacidad de evaluar el modelo obtenido ponderando, en una sola etapa, la exactitud y precisión de las estimas de los parámetros citados, independientemente del número de concentraciones plasmáticas por paciente.

La utilización de métodos poblacionales<sup>149</sup>, en cualquier caso previo a la individualización de las dosis de antineoplásicos, requiere la aplicación del método bayesiano<sup>150</sup> para la *estimación* de los parámetros farmacocinéticos individuales (Figura 3). Su característica más destacable<sup>68</sup> es que describe la relación cuantitativa entre la probabilidad a priori de obtener en el paciente valores determinados de los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos y la subsiguiente probabilidad a posteriori de tener valores semejantes de estos mismos parámetros una vez se dispone de los datos de concentración plasmática<sup>151</sup>.

**Figura 3.** Estimación de parámetros cinéticos para la individualización posológica en oncología.



La aplicación del teorema de Bayes, en la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales, se expresa mediante la ecuación 18 y como el denominador es simplemente la probabilidad de que resulte un valor de concentración plasmática se puede simplificar:

$$p(P|C) = \frac{p(P) \times p(C|P)}{p(C|P) \times p(P) + p(C|\bar{P}) \times p(\bar{P})} = \frac{p(P) \times p(C|P)}{p(C)} \quad \text{Ecuación 18}$$

$p(P|C)$ : distribución de probabilidad a posteriori de los parámetros farmacocinéticos  $P$  en función de las concentraciones plasmáticas medidas  $C$ ;  $p(P)$  es la probabilidad de que los parámetros del paciente asuman la distribución de los parámetros poblacionales;  $p(C|P)$  es la distribución de probabilidad de las concentraciones medidas en el contexto del modelo farmacocinético y de los errores de medida;  $p(C)$  es la distribución de probabilidad de las concentraciones medidas.

Cuando los parámetros poblacionales se distribuyen aproximadamente de forma normal, la aplicación del teorema de Bayes se realiza mediante la minimización de la función objetivo ( $Obj_{BAY}$ ) expresada con la ecuación 19:

$$Obj_{BAY} = \sum_{i=1}^N \frac{(y_i - \hat{y}_i)^2}{\sigma^2} + \sum_{k=1}^p \frac{(p_k - \hat{p}_k)^2}{\omega^2} \quad \text{Ecuación 19}$$

$y$ : concentración plasmática (experimental y predicha);  $p$ : parámetro farmacocinético (individual y poblacional);  $\sigma$ : varianza de las concentraciones plasmáticas;  $\omega$ : varianza de los parámetros farmacocinéticos poblacionales.

El primer sumando hace referencia a los datos individuales del paciente (normalmente expresados mediante  $C_p$ ). El segundo sumando expresa las diferencias entre los parámetros farmacocinéticos típicos de la población a la que presumiblemente pertenece el paciente y los predichos en el proceso de ajuste al modelo. Las diferencias al cuadrado están multiplicadas por la inversa de la varianza de las  $C_p$  ( $\sigma$ ) y de los parámetros farmacocinéticos poblacionales ( $\omega$ ). Cuando los parámetros en la población se distribuyen de forma logarítmico-normal, la función objetivo es válida siempre y cuando se sustituyan los valores de los parámetros típicos de la población y los predichos en el ajuste por sus correspondientes logaritmos neperianos y se multiplique por la desviación estándar geométrica poblacional al cuadrado ( $\omega_k^2$ ).

## 5.2. Modelos para individualizar las dosis de los antineoplásicos

El diseño de modelos poblacionales farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) es precedido por la recogida de información explo-

ratoria (Tabla 22) necesaria para el análisis de los parámetros (covariables) influyentes o no sobre la respuesta a evaluar con el modelo final desarrollado (Tabla 23).

**Tabla 22.** Elementos para el análisis previo al diseño de modelos poblacionales farmacocinéticos y farmacodinámicos.

<b>Fase Exploratoria</b>
<b>I) Pacientes y Tratamiento</b> a) Población y características. b) Situación clínica. c) Fármaco monitorizado.
<b>II) Objetivos</b> a) Principal. b) Secundario.
<b>III) Limitaciones a considerar</b> a) Número de pacientes (tamaño muestral y potencia). b) Número de muestras por paciente. c) Credibilidad de la información (tiempo de muestreo).
<b>IV) Análisis exploratorio de los datos disponibles</b> a) Histogramas de distribución de las covariables (visualización de gráficas). b) Correlaciones potenciales entre covariables (coeficiente de regresión).

**Tabla 23.** Fases del diseño de modelos poblacionales farmacocinéticos y farmacodinámicos.

<b>Fases del diseño</b>
<b>I) Modelo PK estructural</b> a) Selección del modelo PK básico. b) Modelado de la variabilidad intraindividual y cálculo de las estimas iniciales. c) Modelado de la variabilidad interindividual. d) Estimaciones de los parámetros PK individuales. e) Reevaluación del modelo de variabilidad intraindividual: aplicación de criterios de bondad de ajuste.
<b>II) Validación (estabilidad) del modelo PK estructural</b> a) Comparación con otros algoritmos de minimización (FOCE con y sin interacción). b) Validación externa (datos de otro estudio si existe). c) Validación interna (fragmentación, cruzada y "replicación /amplificación"). d) Gráficos de densidad de parámetros PK (siempre).
<b>III) Selección de covariables y obtención del modelo PK final</b> a) Distribución y relaciones entre covariables y estimas de los parámetros PK. b) Modelo de regresión para cada covariable y parámetro del modelo estructural. c) Inclusión secuencial de las covariables significativas, hasta obtener modelo completo. d) Exclusión secuencial de cada covariable hasta obtener modelo final. e) Aplicación de criterios de bondad de ajuste.
<b>IV) Validación del modelo PK final (modelo poblacional)</b> a) Validación externa (datos de otro estudio). b) Validación interna (fragmentación, cruzada y "replicación /amplificación"). c) Gráficos de densidad de parámetros PK (en cualquier caso). d) Distribución simétrica y no distorsionada de los residuales.

El modelado PK-PD analiza las complejas relaciones potenciales entre los parámetros relacionados con el paciente, la exposición sistémica del fármaco y el efecto o respuesta prevista<sup>37</sup>. La exposición sistémica se expresa mediante alguno de los parámetros farmacocinéticos descritos en el apartado 4.2 y el efecto puede ser considerado a partir de un marcador farmacológico, un indicador de eficacia o una medida de la seguridad del tratamiento<sup>36</sup>. Las ventajas y el valor añadido del análisis poblacional de los fármacos se resumen en la Tabla 24<sup>94</sup>.

**Tabla 24.** Características de los estudios de farmacocinética y farmacodinamia poblacional.

1. Caracterización del modelo farmacocinético en un grupo de pacientes (no inferior a 50) representativo de la población diana que recibirá el fármaco a dosis clínicamente relevantes.
2. Identificación y cuantificación de los distintos parámetros de variabilidad (interindividual e intraindividual).
3. Identificación de factores demográficos, fisiopatológicos, genéticos, ambientales e interacciones farmacológicas que pueden influir en el comportamiento del fármaco y explicar la variabilidad encontrada,
4. Estimación cuantitativa de la variabilidad residual aleatoria, o no explicada por el modelo farmacocinético, en la población estudiada.
5. Caracterización del comportamiento de los pacientes, de forma individual, mediante la metodología bayesiana.
6. Evaluación cuantitativa del comportamiento del modelo farmacocinético (capacidad predictiva) en un grupo de pacientes distinto al utilizado para su desarrollo.

Existen desarrollados modelos poblacionales para el ajuste individualizado de las dosis de 5-fluoruracilo, busulfán, metotrexato, carboplatino, cisplatino, etopósido, tenipósido, antraciclina, irinotecán, taxanos, topotecán, vincristina, vinorelbina, suramina e indisulam entre otros antineoplásicos<sup>152,153</sup>. En este escenario es oportuno recordar que la disponibilidad de un modelo PK-PD poblacional no es suficiente para alcanzar la exposición sistémica, la  $C_p$  pico o cualquier otro objetivo terapéutico preestablecido, porque su aplicación a priori informa sobre la dosis de inicio y ésta no siempre proporciona el nivel de calidad requerido. Por ello, la selección del modelo es importante porque va a determinar la exactitud y precisión de los parámetros PK (tendencia central y variabilidad) con los cuáles se va a realizar el ajuste de dosis en el paciente; además va a facilitar la mejor relación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto o respuesta, es decir, las bases para establecer el ámbito terapéutico<sup>34</sup>. Por otra parte, cuánto mayor sea el conocimiento, cualitativo y cuantitativo, de los factores de efecto fijo y otros de efecto aleatorio que explican la variabilidad interindividual e intraindividual, en la respuesta cinética y dinámica –objeti-

vo de la farmacocinética poblacional- más óptima será la individualización posológica. En cualquier caso, estos modelos PK-PD deben validarse prospectivamente a través de la calidad en la predicción del parámetro calculado, tal y como sucede con los recogidos para varios antineoplásicos en la Tabla 25<sup>38,90,154</sup>.

**Tabla 25.** Modelos para el cálculo del aclaramiento corporal de algunos citostáticos.

Fármaco	Aclaramiento sistémico	(%) RVII
Docetaxel	$Cl (L/h) = SC \times [22,1 - (3,55 \times AAG) - (0,095 \times E) + (0,225 \times Album)] \times (1 - 0,334 \times Hep)$ $Cl (L/h) = 31,177 + [7,655 \times 10^4 \times 6\beta OHF] - [4,02 \times AAG] - [0,172 \times AST] - [0,125 \times E]$	33-50 58
Carboplatino	$Cl (ml/min) = 0,202 \times P + \frac{205 \times P \times (1 - 0,00446 \times E) \times (1 - 0,314 \times Sexo)}{Cr}$	SD
Topotecan	$Cl (L/h) = 32 + [0,356 \times (P - 71) + 0,308 \times (A - 168,5) - 8,42 \times (Cr - 1,1)] \times (1 + 0,671 \times Sexo)$	64
Vinorelbina	$Cl (L/h) = 29,2 \times SC \times [1 - 0,009 \times Plaquetas] + 6,7 \times \frac{P}{Cr}$	33
Epirrubicina	$Cl (L/h) = 72,9 - [72,9 \times 0,135 \times 1nAST]$	21
Ciclofosfamida	$Cl (L/h) = Cl_0 + 0,0115 \times T$ $Cl_0 = 1,86 \times 1,42^{5-HT3} \times \left[ \frac{LDH}{200} \right]^{-0,26} - 0,33 \times [TP - 11,5]$	13

RVII: reducción variabilidad interindividual; SD: sin datos; P: peso en Kg; SC: superficie corporal en m<sup>2</sup>; A: Altura en cm; Sexo: mujer (1)/hombre (0); E: edad en años; AAG: α1-glicoproteína ácida en UI/L; Album: albúmina plasmática en g/L; Hep: presencia (1)/ausencia (0) de insuficiencia hepática; Cr creatinina sérica en mg/dL; LDH: lactato deshidrogenasa en UI/L; TP: tiempo de protombina en segundos. 6βOHF: 6-beta-hidroxycortisol en orina de 24 horas en µg; AST: aspartato aminotransferasa; Cl: aclaramiento plasmático; T: tiempo en horas; Cl<sub>0</sub>: aclaramiento plasmático inicial (L/h); 5-HT3: (0-ondansetrón; 1 granisetrón o tropisetrón).

Los modelos de individualización posológica también pueden incluir información farmacogenómica como se ha propuesto para el oxaliplatino<sup>93</sup> y como sucede con la reciente modificación del modelo establecido por Bruno y colaboradores<sup>155</sup> (ecuación 20) para el cálculo del aclaramiento de docetaxel.

$Cl_i = SC \times (Cl_{pob} + \theta_{10} \times AGG + \theta_{11} \times E + \theta_{12} \times Album) \times (1 - \theta_{13} \times Fhep)$	Ecuación 20
---	-------------

SC: superficie corporal en m<sup>2</sup>; AAG: alfa1 glicoproteína en g/L; E: edad en años; Album: albúmina en g/dL; Fhep: presencia (1)/ausencia (0) de insuficiencia hepática expresada por un valor de aminoaspartato transferasa superior a 60 UI y de fosfatasa alcalina superior a 300 UI; q: coeficiente; Cl<sub>i</sub>: aclaramiento sistémico individual; Cl<sub>pob</sub>: aclaramiento sistémico poblacional.

El nuevo modelo (ecuación 21), conocida su relación con el genotipo del paciente (homo o heterocigoto)<sup>8</sup> determina que el polimorfismo de la posición C1236T es una nueva covariable que afecta al aclaramiento de docetaxel.

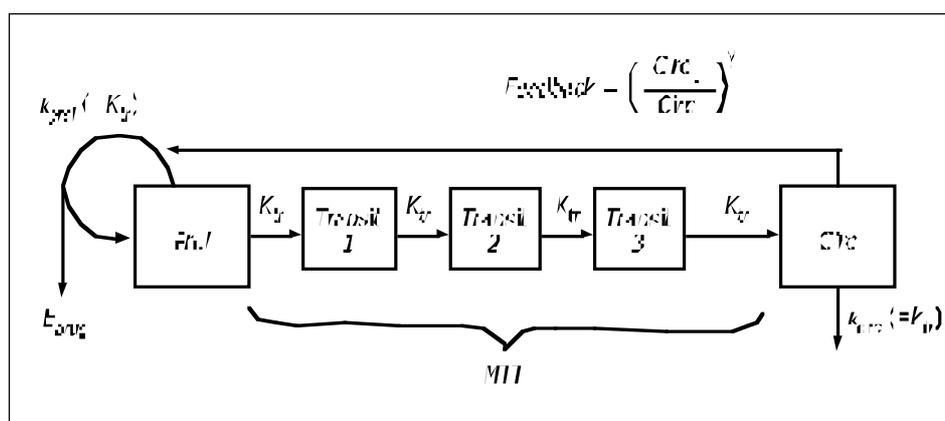
$$Cl_i = SC \times (Cl_{pob} + \theta_{14}^H \times \theta_{15}^M \times \theta_{10} \times AAG + \theta_{11} \times E + \theta_{12} \times Album) \times (1 - \theta_{13} \times Fhep)$$

Ecuación 21

*SC*: superficie corporal en m<sup>2</sup>; *AAG*: alfa1 glicoproteína en g/L; *E*: edad en años; *Album*: albúmina en g/dL; *Fhep*: presencia (1)/ausencia (0) de insuficiencia hepática expresada por un valor de aminoaspartato transferasa superior a 60 UI y de fosfatasa alcalina superior a 300 UI; *H*: heterocigoto mutante; *M*: homocigoto mutante; *q*: coeficiente; *Cl<sub>i</sub>*: aclaramiento sistémico individual; *Cl<sub>pob</sub>*: aclaramiento sistémico poblacional.

Los modelos empíricos establecen relaciones explícitas de la variable respuesta con un parámetro farmacocinético (AUC, C<sub>max</sub> o tiempo por encima de un determinado valor de concentración plasmática) pero presentan como desventaja principal su incapacidad para explicar la evolución temporal de la respuesta. En esta línea, es interesante destacar la importancia clínica en el ámbito de la toxicidad hematológica, de predecir cuando y con que intensidad se va a presentar el nadir de un determinado linaje celular. En consecuencia, son preferibles los modelos semimecanísticos porque describen el perfil completo de los procesos biológicos relacionados con el cambio de las células afectadas. Un ejemplo paradigmático es el modelo de cinco compartimentos (Figura 4) que caracteriza la relación existente entre la toxicidad hematológica y la exposición del organismo (relación lineal concentración-efecto) a diferentes fármacos antineoplásicos<sup>156</sup>.

**Figura 4.** Modelo compartimental para describir la evolución temporal de los leucocitos y neutrófilos en sangre periférica tras la administración de fármacos antineoplásicos.



La concentración (*Conc*) del antineoplásico en el compartimiento central (Prol) reduce la velocidad de proliferación de las células progenitoras o induce su eliminación, según la función *Edrug* modelada de acuerdo con el modelo  $E_{max}$  mediante una ecuación lineal de modo que a mayor potencia de efecto mielosupresor de los fármacos antineoplásicos mayor valor de la pendiente obtenida (Tabla 26). Aplicado este modelo a la evolución de los neutrófilos en pacientes tratados con fármacos antineoplásicos (diferentes mecanismos de acción y potencia) se identifica que el parámetro  $EC_{50}$  (pendiente) es el de mayor variabilidad interindividual, hecho que puede significar diferencias interpaciente en la sensibilidad de las células progenitoras<sup>157</sup>.

**Tabla 26.** Parámetros poblacionales de la evolución temporal del recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica tras la administración de distintos fármacos antineoplásicos.

Fármaco	$Cir_0$	$\omega$ $Cir_0^*$ (CV%)	MTT	$\omega$ MTT* (CV%)	$\gamma$	Pendiente ( $\mu M^{-1}$ )	Pendiente <sub>u</sub> ( $\mu M^{-1}$ )	$\omega$ Pendiente* (CV%)	EA	EP
Docetaxel (1)	5,05 (1,9)	42 (7)	88,7 (2,5)	16 (24)	0,161 (3,7)	8,52 (5,2)	429	60 (14)	1,15	27,3
Paclitaxel (2)	5,20 (3,6)	35 (11)	127 (2,1)	18 (30)	0,230 (2,8)	2,21	44,2 (4,5)	43 (32)	NE	39,9
Etopósido (3)	5,45 (7,3)	42 (20)	135 (3,7)	14 (23)	0,174 (6,6)	0,126 (14)	0,899	40 (78)	0,671	45,3
DMDC (1)	5,43 (3,9)	39 (16)	123	49 (23)	0,160 (13)	0,782 (9,1)	0,806	63 (27)	NE	48,9
CPT-11 (2)	5,51 (3,4)	29 (19)	113 (6,9)	29 (41)	0,132 (9,8)	1,29 (15)	3,48	43 (61)	0,434	34,1
Vinflunina (2)	4,72 (2,7)	41 (18)	122 (3,7)	22 (21)	0,162 (6,7)	0,00349 (7,8)	0,0159	41 (33)	NE	48,0

*Método de estimación: (1) Híbrido (MTT); (2) Foce Interocasión; (3) Foce; \*El error estándar relativo correspondiente a la varianza  $\omega^2$ ;  $\omega$ : variabilidad interindividual,  $Cir_0$ : nivel basal en el compartimento de células proliferativas ( $\times 10^9/L$ ); MTT: tiempo medio de tránsito desde medula ósea hasta sangre periférica en horas; Pendiente<sub>u</sub>: pendiente corregida por la unión del fármaco a proteínas plasmáticas; EA: error residual aditivo ( $\times 10^9/L$ ); EP: error residual proporcional en porcentaje; NE: no estimado.*

Para explicar la variabilidad interindividual de los parámetros relacionados con el sistema biológico y con el fármaco se ha estudiado el efecto sobre la neutropenia de potenciales covariables demográficas, bioquímicas, hematológicas (neutrófilos) y concentraciones plasmáticas de los fármacos docetaxel (637 pacientes; 9.971 concentraciones; 3.549 niveles de neutrófilos), paclitaxel (45 pacientes; 243 concentraciones; 530 niveles de neutrófilos), etopósido (71 pacientes; 236 concentra-

ciones; 682 niveles de neutrófilos) y topotecán (191 pacientes; 2.064 concentraciones; 1.210 niveles de neutrófilos) permitiendo identificar subgrupos de pacientes. Los parámetros del modelo PK/PD final para docetaxel, paclitaxel y topotecán y el efecto de las covariables significativas se recogen en la Tabla 27.

**Tabla 27.** Parámetros del modelo final de mielosupresión y efecto de las covariables consideradas para docetaxel, paclitaxel y topotecan.

Parámetros modelo y covariables	Docetaxel	Paclitaxel	Topotecan
	Media* (IC 95%)	Media* (IC 95%)	Media* (IC 95%)
<i>Circ</i> <sub>0</sub> ( $\cdot 10^9/L$ )	<b>5,22 (4,93 a 5,51)</b>	<b>6,41 (5,44 a 7,29)</b>	5,66 (5,14 a 6,17)
AAG $\leq$ 1.34	0,175 (0,130 a 0,220)	-	-
AAG $>$ 1.34	0,495 (0,262 a 0,728)	-	-
Sexo	-0,121 (-0,176 a -0,066)	-	-0,215 (-0,314 a -0,116)
PERF	0,131 (0,067 a 0,195)	-	-
PC	0,147 (-0,202 a -0,092)	-0,348 (-0,477 a 0,185)	-
RT	-	-	-
BIL	-	-	-
ALB	-	-	-0,029 (-0,042 a -0,015)
<b>MTT (h)</b>	<b>84,2 (82,7 a 85,7)</b>	<b>128 (121 a 136)</b>	<b>140 (121 a 159)</b>
BIL	-	-0,198 (-0,267 a -0,092)	-
HGT	-	-	0,018 (0,0115 a 0,0245)
$\gamma$	<b>0,145 (0,141 a 0,149)</b>	<b>0,203 (0,184 a 0,232)</b>	<b>0,0976 (0,0755 a 0,120)</b>
AST	-	0,128 (0,086 a 0,202)	-
LDH	-	-0,006 (-0,007 a -0,005)	-
BBIL	-	0,327 (0,109 a 0,545)	-
DBIL	-	0,712 (0,112 a 1,31)	-
<b>Pendiente</b>	<b>15,6 (15,1 a 16,2)</b>	<b>56,0 (48,2 a 84,8)</b>	<b>68,1 (58,0 a 78,1)</b>
AAG	-0,351 (-0,363 a -0,339)	-	-
BALB	-	-	-
DBIL	-	-	-
ROUT	-	-	-0,580 (-0,724 a -0,436)
COCD	-	-	4,34 (2,34 a 6,34)
<b>Error Residual</b>			
Proporcional (%)	42,4 (39,6 a 45,2)	25,9 (19,4 a 29,6)	19,7 (7,5 a 32)
Aditivo ( $\times 10^9/L$ )	-	0,608 (0,468 a 0,849)	0,273 (0,224 a 0,322)

La última fase de cualquier modelo farmacoestadístico poblacional consiste en evaluar la exactitud y precisión de las predicciones a priori y a posteriori de la respuesta, utilizando la metodología bayesiana, en una muestra de individuos distinta a la empleada en la estimación de los parámetros del modelo, con la finalidad de conocer su utilidad en clínica y, particularmente para la monitorización de antineoplásicos cuyo objetivo es alcanzar o mantener una exposición sistémica dentro de un estrecho ámbito terapéutico, por lo que el beneficio clínico y, en particular, la reducción de la toxicidad, va a depender de la precisión con que se alcanza esta exposición predefinida.

Una de las prácticas establecidas en este ámbito es la validación (interna y externa) por ejemplo de las predicciones individuales a partir del porcentaje de pacientes que presentan una desviación respecto a la media de  $\pm 20\%$ . Con este fin es habitual calcular el error medio de predicción y la raíz cuadrada del error medio de predicción, como una medida de exactitud y precisión de las predicciones del modelo final diseñado<sup>158</sup>, con las ecuaciones 22 y 23, respectivamente:

$$\text{EMP} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n \frac{Q_i - Q^*}{Q^*} \quad \text{Ecuación 22}$$

*EMP: error de predicción medio;  $Q_i$  es el parámetros PK estimado (ej AUC del MTX) obtenido en el ciclo  $i^{\text{th}}$ ;  $Q^*$  es el valor real de este mismo parámetro en el mismo ciclo de tratamiento.*

$$\text{RCEM} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^n \left[ \frac{Q_i - Q^*}{Q^*} \right]^2} \quad \text{Ecuación 23}$$

*RCEM: Raíz cuadrada del error de predicción medio;  $Q_i$  es el parámetros PK estimado (ej AUC del MTX) obtenido en el ciclo  $i^{\text{th}}$ ;  $Q^*$  es el valor real de este mismo parámetro en el mismo ciclo de tratamiento;  $N$ : tamaño muestral.*

Este tipo de validación del modelo seleccionado no es suficiente en Oncología clínica para justificar su utilización como herramienta de la monitorización terapéutica de los antineoplásicos ya que debe ser evaluada en el escenario de los beneficios clínicos obtenidos en los pacientes. En consecuencia, los métodos predictivos de ajuste de dosis deberían evaluarse mediante ensayos clínicos prospectivos comparativos y randomizados, que comparasen los resultados obtenidos en un grupo de pacientes que reciben una dosis fija del antineoplásico frente a los obtenidos en el grupo de pacientes con terapia individualizada en base al ajuste de dosis individualizado con estos modelos como sucede en los trabajos recientemente publicados con el carboplatino y con el paclitaxel, entre otros fármacos<sup>51</sup>.

### 5.3. Causas limitantes de la monitorización de los antineoplásicos

Debido al bajo índice terapéutico de los medicamentos antineoplásicos y a su alta variabilidad en la respuesta clínica, la monitorización de sus concentraciones plasmáticas y la aplicación de los principios y los métodos farmacocinéticos y farmacodinámicos se manifiesta, en general, como una de las herramientas potentes para la mejora del estado actual de los tratamientos en Oncología<sup>65,89</sup>; sin embargo, la monitorización ha sido tradicionalmente enfocada hacia la prevención de toxicidad dejando en un segundo plano el incremento de la efectividad de los tratamientos. Aún así, dado que la eficacia clínica depende de una amplia gama de factores, incluida la resistencia heredada o adquirida del tumor a los antineoplásicos<sup>67</sup>, no siempre es posible establecer una relación, más o menos compleja, entre concentración de estos fármacos en sangre y su efecto farmacológico<sup>25</sup>.

Una estrategia farmacocinética para la individualización de la dosis de antineoplásicos en los pacientes es la monitorización de sus concentraciones plasmáticas cuya práctica está bien definida porque controlando la variabilidad interindividual se optimiza la individualización posológica. Ahora bien, su indicación requiere el cumplimiento de las premisas que se recogen en la Tabla 28.

**Tabla 28.** Premisas para la utilización de la monitorización farmacocinética en la individualización posológica de antineoplásicos.

1. Estrecha correlación entre la concentración plasmática del fármaco y su respuesta farmacológica (mejor que con la dosis) porque permite el diseño de modelos PK-PD con cierta facilidad.
2. Proximidad entre valores de concentraciones plasmáticas mínima eficaz y máxima tolerable.
3. Administración del fármaco en sucesivas ocasiones.
4. Variabilidad interindividual de los procesos cinéticos y dinámicos elevada (>50%).
5. Variabilidad interocasión/intraindividual de parámetros cinéticos pequeña (<20%) porque permite individualización de ciclos siguientes con precisión.
6. Elevada dificultad para monitorizar directamente la respuesta clínica, o cuando existe gran dificultad para distinguir entre la respuesta clínica y los efectos adversos o, cuando la respuesta clínica se produce de forma diferida en el tiempo.
7. Disponibilidad de técnicas analíticas validadas para la determinación de los antineoplásicos y/o sus metabolitos.
8. Disponibilidad de un modelo de individualización posológica validada que optimice el incremento de la efectividad del tratamiento, la reducción de su morbimortalidad y de su coste por proceso.

A pesar de estas premisas, una limitación de esta práctica asistencial es conocer la relación inequívoca entre concentraciones plasmáticas y respuesta clínica en términos de efectividad y de seguridad de los tratamientos<sup>34</sup>. Así, por ejemplo, la dosificación farmacocinéticamente

guiada de los componentes del esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU) para adyuvancia en pacientes con cáncer de mama, debido a que la variabilidad interindividual y la variabilidad interocasión presentan el mismo orden de magnitud, es de aportación modesta para garantizar un valor uniforme de exposición sistémica a estos fármacos. Por tanto, para establecer un **valor diana** de concentración plasmática o de un determinado parámetro farmacocinético es necesario evaluar, además, si los efectos terapéuticos se han maximizado y la toxicidad se ha presentado dentro de unos límites aceptables para los pacientes. Por ello, actualmente, los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) se integran con el desarrollo clínico de los nuevos fármacos, tal y como establece la FDA<sup>159</sup>. Estos estudios deben incluir un número elevado de pacientes con el objetivo de identificar subpoblaciones específicas de la población diana, que presenten distinta respuesta clínica con pautas posológicas normalizadas (consideradas seguras y efectivas), consecuencia de una distinta exposición al antineoplásico por alguno de los factores individuales (fenotipo, genotipo, insuficiencia renal o hepática, estadio de la enfermedad o tratamientos asociados), de la presencia de resistencias al antineoplásico o de predictores (covariables) antropométricos, bioquímicos, fisiopatológicos, etc., sobre la variabilidad en la respuesta clínica<sup>160</sup>.

Pero la escasa implantación en clínica de la monitorización de fármacos antineoplásicos, no es tanto por las complejas relaciones, a veces impredecibles, entre dosis, niveles plasmáticos y respuesta como las causas recogidas, entre otras, en la Tabla 29.

**Tabla 29.** Causas que limitan la implantación de la monitorización farmacocinética de los antineoplásicos.

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Disponibilidad limitada de técnicas analíticas (fármacos y metabolitos) sencillas, rápidas y económicas.</li><li>2. Falta de recursos humanos y estructurales.</li><li>3. Dificultad en la mayoría de los fármacos para disponer de los valores de las concentraciones plasmáticas a tiempo real.</li><li>4. Información escasa sobre los valores diana de parámetros que permitan la predicción de respuesta (efectividad y toxicidad), en particular cuando se trata de profármacos.</li><li>5. A veces es necesario más de una muestra de sangre.</li><li>6. Escasa flexibilidad en los tiempos de muestreo para la extracción de sangre.</li><li>7. Limitada información sobre la validez clínica de los modelos PK-PD desarrollados, especialmente cuando los esquemas de tratamiento generan escasa toxicidad hematológica o de otro tipo.</li><li>8. Prolongación de la estancia y /o de las atenciones a los pacientes.</li><li>9. Falta de información (y de credibilidad) en el equipo interdisciplinar sobre la importancia clínica de introducir nuevos factores posológicos para reducir la variabilidad (interindividual e intraindividual) en la respuesta (cultura interdisciplinar limitada).</li></ol> |
|---|

El paradigma de evidencia sobre el valor añadido de la implantación en la práctica asistencial de la monitorización de niveles de antineoplásicos lo representa el metotrexato cuya técnica analítica, fiabilidad, modelado PK-PD y ajuste de dosis a tiempo real es necesario realizar intraciclo por su alta variabilidad interocasión (intraindividual). En el lado opuesto se sitúan una gran cantidad de antineoplásicos (docetaxel, paclitaxel, carboplatino).

Ante el fracaso de un tratamiento en un paciente o de uno de los ciclos por toxicidad, el conocimiento del clínico de las oportunidades y de las limitaciones de la monitorización de niveles plasmáticos, le ayudarían a una toma de decisión más plural. Así, antes de asumir nuevos tratamientos o nuevos criterios de dosificación, generalmente reducción del 25% de la dosis previa de uno o más de los componentes antineoplásicos del esquema de tratamiento en curso, debería analizar qué parámetros posológicos son modificables y hasta qué valor, sin comprometer la respuesta. En síntesis, ante la decisión de cambiar a otros esquemas farmacoterapéuticos por fracaso terapéutico, el clínico debería preguntarse por la aportación de la individualización posológica basada en los modelos PK-PD.

## 6. La respuesta en el paciente oncológico \_\_\_\_\_

De forma general, el beneficio de los pacientes después de recibir un tratamiento farmacoterapéutico debería estar definido y cuantificado en términos concordantes con su situación clínica. En el paciente oncológico la evaluación de la respuesta al tratamiento es compleja por la diversidad de indicación de los tratamientos antineoplásicos aplicados (quimioprevención, neoadyuvante, adyuvante, enfermedad metastásica, paliativo con soporte de progenitores, etc.) y por las distintas dimensiones utilizadas como la epidemiológica, bioquímica, hematológica, farmacocinética y dinámica, clínica u otro tipo de evidencia. Además, la respuesta clínica debe de analizarse por más de una única variable (ejemplo reducción del riesgo relativo de recaída) y porque la inclusión de varias dimensiones ofrece la oportunidad de una visión interdisciplinar en su evaluación. La Tabla 30 recoge, por importancia clínica decreciente, las dimensiones habitualmente manejadas en la práctica asistencial.

**Tabla 30.** Dimensiones utilizadas para evaluar la respuesta en Oncología.

<b>1. Curación</b>
<b>2. Supervivencia</b> a) en calidad (años de vida ganados en calidad) b) supervivencia global c) supervivencia libre de enfermedad d) supervivencia libre de progresión
<b>3. Respuesta tumoral (RECIST)</b> a) respuesta completa b) respuesta parcial c) estabilización tumoral
<b>4. Nivel de marcadores (biomarcadores)</b>
<b>5. Beneficio clínico de síntomas (QLQ-C30)</b> a) Mejor tolerancia (CTCAE v.3.0)
<b>6. Mayor Eficiencia del tratamiento</b>

La curación es la variable primaria más importante para evaluar los tratamientos antineoplásicos, mientras que la supervivencia libre de enfermedad lo es para los tratamientos adyuvantes y la supervivencia global es el estándar en tratamientos paliativos. También se utilizan otras variables (subrogadas o secundarias) para la aprobación de nuevas indicaciones de un determinado antineoplásico que demuestran beneficio clínico, no sólo en términos de supervivencia, sino en términos de mejora de la calidad de vida de los pacientes o mejora en los síntomas

relacionados con el tumor aunque sus beneficios no siempre predigan incrementos en la respuesta objetiva que se maneja para evaluar los tratamientos antineoplásicos. En este escenario de la respuesta en Oncología, es importante destacar que hay variables subsidiarias con amplia variabilidad en su establecimiento a priori pero que, en cualquier caso, se manejan para tipificar los niveles de mejora clínica tras la instauración de un determinado tratamiento, en términos como "igual de efectivo pero con ventajas"; por destacar alguna de ellas, la rapidez del efecto o los menores efectos adversos<sup>161</sup>.

La presentación de un nuevo fármaco antineoplásico a las Agencias Reguladoras (FDA), para su aprobación en el tratamiento del cáncer puede seguir un procedimiento regular o acelerado<sup>78,162</sup>. En el primer caso, la evidencia de eficacia debe estar basada estrictamente en **variables principales** como aumento de supervivencia, mejora en la calidad de vida o un efecto favorable sobre alguna de las variables subrogadas para ambas y cuyas características más destacables propuestas por la FDA se recogen en la Tabla 31. No obstante, para acceder a la aprobación mediante procedimiento acelerado de una nueva molécula anticancerígena o indicación se pueden presentar resultados clínicos basados en alguna **variable subrogada** que razonablemente predice mayor supervivencia o calidad de vida.

**Tablas 31.** Características comparadas de variables respuesta en Oncología.

Variable principal	Evidencia para la aprobación	Tipo de estudios (Valoración)	Ventajas	Desventajas
Supervivencia Global (SG)	Beneficio clínico.	Randomizado obligatorio. Ciego no determinante.	Medida del beneficio precisa, fácil y aceptada universalmente.	Requieren series grandes y de larga duración. Sesgos potenciales por otras terapias. Inclusión de muertes con origen no cáncer. No recogida de beneficio de síntomas.
Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)	Subrogada*.	Randomizado obligatorio Ciego preferible	Necesita menos pacientes y tiempo de estudio que para SG. Beneficio clínico establecido por los investigadores.	Variable no validada de supervivencia subrogada. Resultados sujetos a sesgo. Diferentes definiciones.

\* Dependiente de factores como tamaño de muestra, duración del efecto y de los beneficios de otras terapias disponibles.

Una aproximación al estado de arte de la situación en USA desde 1990 hasta 2002 se extrae al considerar los datos de la Tabla 32; estos ponen de manifiesto que la aprobación de diferentes indicaciones en el tratamiento del cáncer, para el 68% de los fármacos comercializados, fueron distintas a la variable mejora de la supervivencia.

**Tabla 32.** Resumen de las variables respuesta presentadas para la aprobación de nuevas indicaciones o nuevos fármacos anticancerígenos en USA (enero 1990 a noviembre de 2002).

Variable	N.º de fármacos (%)
Supervivencia	18 (31,6)
Tasa de respuesta	26 (45,6)
a) <sup>1</sup> RR	10
b) RR + <sup>2</sup> RSET	9
c) RR + <sup>3</sup> TP	7
Reducción síntomas específicos del tumor	4 (7,0)
Supervivencia libre de enfermedad	2
Tiempo hasta progresión	1
Otras variables <sup>4</sup>	6 (10,5)
Total	57 (100)

*<sup>1</sup>RR: Tasa de respuesta; <sup>2</sup>RSET reducción sin tomas específicos del tumor; <sup>3</sup>TP: tiempo hasta progresión; <sup>4</sup>Mejora en la función renal.*

Los criterios RECIST y OMS para tumores sólidos, las técnicas de radiodiagnóstico como la tomografía por emisión de protones acoplada a escáner (PET-CT), los criterios para determinar el tamaño o necrosis del tumor y otras variables manejadas en Oncología para evaluar la efectividad o respuesta clínica de los diferentes tipos de tumores (sólidos y no sólidos) y de los tratamientos utilizados en los pacientes<sup>65</sup>, , escapan del contexto de este trabajo por lo que únicamente se describen en la Tabla 33 los correspondientes a la OMS para tumores sólidos.

**Tabla 33.** Criterios de respuesta a la quimioterapia en los tumores sólidos (OMS).

1. Remisión completa (RC): Desaparición de todas las manifestaciones tumorales durante el tratamiento.
2. Remisión parcial (RP): El tumor se reduce más del 50% (producto de dos diámetros) y no aparecen nuevas manifestaciones de tumor durante el tratamiento.
3. Mejoría: el tumor se reduce menos del 50% (producto de dos diámetros).
4. Sin cambios (NC) en el tamaño del tumor durante el tratamiento.
5. Progresión (P) del tamaño del tumor o aparición de nuevos tumores durante el tratamiento.

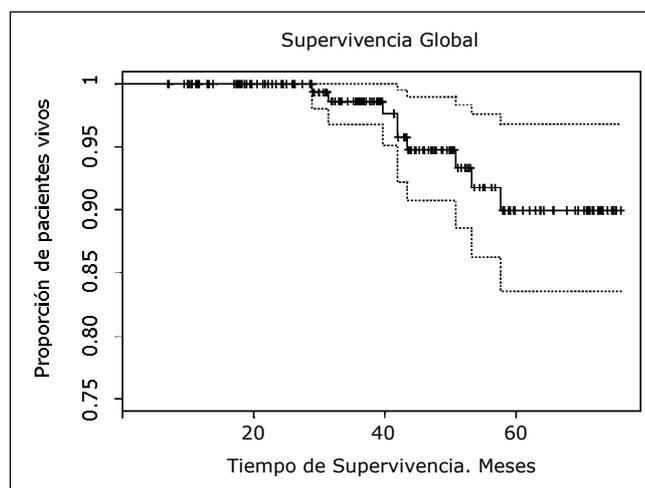
Un ejemplo paradigmático que subyace en este sentido es el desarrollo de criterios específicos para evidenciar la relevancia de los resultados y su magnitud, tal y como sucede con los criterios de referencia para el tratamiento paliativo en el cáncer de pulmón microcítico<sup>4</sup> que fija cuatro niveles:

- Nivel A:** Aumento de la mediana de supervivencia a más de 9 meses y mejora de la calidad de vida.
- Nivel B:** Aumento de la mediana de supervivencia de 3 a 6 meses y mejora de la calidad de vida.
- Nivel C:** Escaso o nulo impacto en la supervivencia y mejora de la calidad de vida.
- Nivel D:** Nulo impacto en la supervivencia y mínima mejora de la calidad de vida).

El tiempo de supervivencia global es patrón de referencia o estándar del beneficio clínico obtenido por los pacientes oncológicos después de ser tratados con cualquier esquema de tratamiento quimioterápico adyuvante cuya eficacia ha sido demostrada en el escenario de la metodología de los ensayos clínicos<sup>164</sup>. Esta variable principal se correlaciona estrechamente con la calidad de vida y con otros parámetros más, tal y como han manifestado un grupo de oncólogos canadienses al profundizar en su análisis confirmando una amplia gama de variables respuesta influenciadas todas ellas por tres covariables: tipo de cáncer, tipo o intención del tratamiento administrado (curativo, adyuvante, no curativo-paliativo) y tiempo de seguimiento de los pacientes<sup>165</sup>.

Respecto a la supervivencia global a cinco años en España, destacar que el peor resultado corresponde a los tumores de páncreas e hígado, para los que la probabilidad de sobrevivir este periodo, tras el diagnóstico, es igual o menor al 10% de la población tratada. Le siguen el cáncer de pulmón, esófago, los tumores de sistema nervioso y el cáncer de estómago, con supervivencias relativas iguales o inferiores a 30% a los 5 años.

**Figura 5.** Supervivencia Global en una población de pacientes con cáncer de mama.



este porcentaje, en nuestro entorno más cercano (Figura 5) geográficamente se eleva hasta el 89,9 % (IC 95%, 83,5 – 96,8)<sup>24</sup>.

Entre los tumores más frecuentes, destaca la alta supervivencia del 78% en mujeres españolas con cáncer de mama; este

## 7. Epílogo

---

El estado de arte sobre los factores influyentes en la individualización posológica de los tratamientos antineoplásicos, a pesar de la controversia existente con la superficie corporal, el sobrepeso y el envejecimiento, ofrece oportunidades claras de mejora mediante su incorporación a modelos híbridos (farmacocinéticos y farmacodinámicos) para el ajuste de dosis, clínicamente validados. Estas mejoras se evidencian en el paciente oncológico reduciendo la incidencia y gravedad de la toxicidad y de forma más tardía, incrementando la supervivencia; ambas respuestas con repercusión positiva en la calidad de vida de estos pacientes.

La implantación en la práctica asistencial de los criterios posológicos desarrollados conlleva superar barreras como la credibilidad de los beneficios clínicos de la monitorización farmacocinética y farmacodinámica de los tratamientos antineoplásicos, incluidas sus interacciones, la identificación de polimorfismos y sobreexpresión de los genes implicados en los procesos relacionados. También es necesario un cambio cultural que promueva la interdisciplinariedad y así ofrecer al paciente oncológico una atención integrada y concordante con el conocimiento actual de las bases posológicas.

En consecuencia, cuando en poblaciones homogéneas de pacientes se presenta amplia diversidad en la respuesta y especialmente cuando los tratamientos ofrecen un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico bimodal, deben incorporarse a la asistencia las nuevas estrategias posológicas. Éstas pueden implicar un cambio conceptual en los modos de establecer los criterios para la selección de un tratamiento en base al perfil farmacocinético, farmacodinámico y genético del propio paciente y del tumor. No obstante, se ha de ser cauto porque los determinantes moleculares de la terapia antineoplásica son muy complejos y se necesita más estudios antes de su generalización en la práctica.

## 8. Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Sheiner, LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Mar;61(3):275-291.
- <sup>2</sup> Jiménez Torres NV, Porta Oltra B y Pérez Ruixó JJ. Aportación del análisis farmacocinético y farmacodinámico al diseño de los ensayos clínicos en oncología. *Hematol. Citocinas Inmunoter. Ter. Cer.* 2003; 6 (4), 200-222.
- <sup>3</sup> Almenar Cubells D. Informatización de Procesos Integrados en Oncología [tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2005.
- <sup>4</sup> Ferguson JS, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatments for advanced cancer: an approach to prioritization. *Br J Cancer* 2000; 83(10):1268-1273.
- <sup>5</sup> Piccart-Gebhart MJ; Procter M Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672.
- <sup>6</sup> Panetta JC, Iacono LC, Adamson PC and Stewart CF. The importance of pharmacokinetic limited sampling models for childhood cancer drug development *Clinical Cancer Research* 2003; 9:5068-5077.
- <sup>7</sup> Veal GJ, Coulthard SA, Boddy AV. Chemotherapy individualization. *Invest New Drugs* 2003;21(2): 149-156.
- <sup>8</sup> Bosch TM, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Genetic polymorphisms of drug metabolising enzymes and drug transporters in the chemotherapeutics treatment of cancer. *Clin Pharmacokinet*; 2006, 45 (3) 253-285.
- <sup>9</sup> Choi JH, Nowell SA, Blanco JG, Ambrosone CB. The role of genetic variability in drug metabolism pathways in breast cancer prognosis. *Pharmacogenomics* 2006; 7 (4), 613-624.
- <sup>10</sup> Felici A, Verweij J and Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *European Journal of cancer* 2002, 38, 1677-1684.
- <sup>11</sup> Donnenberg VS and Donnenberg AD. Multiple Drug Resistance in cancer Revisited: The Cancer Stem Cell Hypothesis. *J of Clin Pharmacol* 2005; 45:872-877.
- <sup>12</sup> Grochow L, Ames M, eds. A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics, 1<sup>a</sup> ed. USA: Williams & Wilkins; 1998.
- <sup>13</sup> Ginsburg G and Angrist M. The future may be closer than you think: a response from the Personalized Medicine Coalition. *Personalized Medicine* 2006; 3(2):119-123.
- <sup>14</sup> Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130.
- <sup>15</sup> Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002, Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, IARC CancerBase No. 5, version 2.0, IARC Press. Lyon, France. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>
- <sup>16</sup> Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-2150 (Fuente: GLOBOCAN 2002 database).
- <sup>17</sup> La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. ISBN: 84-7670-673-1. Madrid, 2005.
- <sup>18</sup> Evans WE, Relling MV, Rodman JH, Crom WR, Boyett JM, Pui CH. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 1998; 338:499-505.
- <sup>19</sup> Desoize B and Robert J. Individual Dose Adaptation of Anticancer Drugs. *European J Of Cancer* 1994; 30A (6):844-851.

- 20 Canal P, Chatelut E and Guichard S. Practical Treatment Guide for Dose Individualisation Cancer Chemotherapy Drugs 1998; 56(6):1019-1038.
- 21 de Jonge ME, Huitema DR, Schellens JHM, Rodenhuis S, Beijnen JH. Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 147-173.
- 22 Meneu R. Variabilidad de las decisiones médicas y su repercusión sobre las poblaciones. Ed Masson. Barcelona 2002. pág. 2-15.
- 23 Merino J, Piedra F, Velaz MA, Luque R, Barrio A, De la Nogal B y col. Estudio sobre la variabilidad de Protocolos de quimioterapia en cáncer de ovario en 10 hospitales españoles. *Atención farmacéutica*; 2004, 6 (2):2989-2996.
- 24 Jiménez Arenas V. Evolución de la terapia Adyuvante en Cáncer de Mama Locorregional. [tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2006.
- 25 Baker SD, Sparreboom A and Verweij J. Clinical Pharmacokinetics of Docetaxel. Recent Developments. *Clin Pharmacokinetic* 2006; 45 (3):235-252.
- 26 Jiménez NV, Climente M, Borrás C y Merino M. Introducción a la Calidad farmacoterapéutica y Seguridad en el paciente: bases metodológicas. En *Calidad Farmacoterapéutica*. Jiménez Torres NV ed. Universidad de Valencia Valencia 2006, pág. 19-35.
- 27 van Kesteren C, Zandvliet AS, Karlsson MO, Mathot RA, Punt CJ, Armand JP, et al. Semi-physiological model describing the hematological toxicity of the anti-cancer agent indisulam. *Invest New Drugs* 2005; 23: 225-234.
- 28 Joerger M, Huitema AD, van der Bongard DH, Schellens JH, Beijnen JH. Quantitative effect of gender, age, liver function and body size on the population pharmacokinetics of paclitaxel in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12(7):2150-2157.
- 29 Sparreboom A and Figg WD. Identifying Sources of Interindividual Pharmacokinetic Variability with Population Modeling (Editorial). *Clin Cancer Res* 2006; 12(7):1951-1953.
- 30 Batey MA, Wright JG, Azzabi A, Newell DR, Lind MJ, Calvert AH, et al. Population pharmacokinetics of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). *Eur J Cancer* 2002; 38:1081-1089.
- 31 Rousseau A, Marquet P, Debord J, Sabot C, Lachatre G. Adaptive control methods for the dose individualisation of anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(4):315-353.
- 32 Anónimo. Personalised Medicine: hopes and realities. The Royal Society. London, September, 2005.
- 33 Jiménez Torres NV, Casabó Alós VG, Sancho Chust V. Manual de procedimientos para Farmacocinética Clínica, Ed. AFAHPE, Primera Edición, Valencia, 1997.
- 34 Hon YY and Evans W. Making TDM work to optimise cancer chemotherapy: a multidisciplinary team approach. *Clinical Chemistry* 1998; 44 (2):388-400.
- 35 Catalán JL, Jiménez NV, Calpe J y Almenar D. Gender and anthropometrics of patients undergoing cisplatin-containing chemotherapy as determinants of acute emesis over repeat courses. *J Oncol Pharm Practice* 2002; 8, 89-95.
- 36 Sheiner LB and Steimer JL. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling in Drug Development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 67-95.
- 37 Grochow LB. Individualized dosing of anti-cancer drugs and the role of therapeutic monitoring. En Grochow L, Ames M, eds. *A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 1ª ed. USA: Williams & Wrozek; 1998. pp. 3-53.

- 38 Sandstrom M, Lindman H, Nygren P, Johansson M, Bergh J, Karlsson MO. Population analysis of the pharmacokinetics and the haematological toxicity of the fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide regimen in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006; 58(2):143-156.
- 39 Kut V, Patel JD and Argiris A. Pemetrexed: a novel antifolate agent enters clinical practice. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(4):511-522.
- 40 Ekhardt C, de Jonge E, Huitema D et al. Flat dosing of carboplatin is justified in adult patients with normal renal function. *Clin Cancer Res* 2006; 12(21): 6502-6507.
- 41 Miller AA, Rosner GL, Egorin MJ et al, Prospective Evaluation of Body Surface Area as Determinant of paclitaxel Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Women with Solid Tumors: cancer and Leukemia Group B Study 9763, *Clinical Cancer Research* 2004; 10:8325-8331.
- 42 Malik SM, The Impact of Aging on Chemotherapy, *Clinical Lung Cancer* 2004 (January), 243-245.
- 43 Alvarez JA, Musso C y Macías JF. Riñón y Envejecimiento. *Nefrología e Hipertensión* 2006; 2:16-30.
- 44 Kinirons MT, Variability in human drug response, Age as a source of variability, *En Variability in Human Drug Response*, Tucker GT ed. Serie Esteve Foundation Symposia. Vol 8. Amsterdam 1999, pág. 116-119.
- 45 Itzhahi O, Kaptzan T, Skutelsky E et al. Age-adjusted antitumoral therapy based on the demonstration of increase apoptosis as a mechanism underlying the reduced malignancy of tumors in the aged. *Biochimica et Biophysica Acta* 2004; 1688:145-159.
- 46 Marion E T, McMurdo, Miles D, Witham and Neil D Gillespie. Including older people in clinical research. *BMJ* 2005; 331; 1036-1037.
- 47 Miya T, Goya T, Fujii H et al, Factors affecting the pharmacokinetics of CPT-11: The body Mass Index, age and sex are independent predictors of pharmacokinetic parameters of CPT-11, *Investigational New Drugs* 2001; 19:61-67.
- 48 Gauvin A, Pinguet F, Culine S, Astre C, Gomeni R and Bressolle, Bayesian Estimate of Vinorelbine Pharmacokinetic Parameters in Elderly Patients with Advanced Metastatic Cancer, *Clin Cancer Res* 2000; 6:2690-2695.
- 49 Shaaf L, Ichhpurani N, Elfring G et al, Influence of age on the pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites SN-38 and SN-38G in patients with previously treated colorectal cancer, *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 16:202a.
- 50 Fidias P, Supko JG, Martins R, Boral A, et al, A Phase II Study of Weekly Paclitaxel with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, *Clinical Cancer Research* 2001, 7, 3942-3949.
- 51 Smorenburg CH, Sparreboom A, Bontenbal M, et al, Randomized Cross-Over Evaluation of Body-Surface Area-Based Dosing Versus Flat-Fixed Dosing of paclitaxel, *J Clin Oncol* 2003; 21:197-202.
- 52 Klimm B, Reineke T, Haverkamp H et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(31):8003-8011.
- 53 Pand R and Mckeown L, Gender as a source of variability in human Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *En Variability in Human Drug Response*, Tucker GT ed. Serie Esteve Foundation Symposia. Vol 8. Amsterdam 1999, pág. 121-130.
- 54 Milano G, Etienne MC, Cassuto-Vigier E et al. Influence of sex and age on 5-fluorouracil clearance. *J. Clin Oncol* 1992; 10:1171-1175.
- 55 Guidance for Industry. E5-Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. USA. FDA. June 2004. ICH.

- 56 Wood AJJ, Ethnic differences in drug response: a model for understanding inter-individual variability. En *Variability in Human Drug Response*, Tucker GT ed. Serie Esteve Foundation Symposia. Vol 8. Amsterdam 1999, pág. 133-139.
- 57 Tam KF, Chan YM, NG TY et al. Ethnicity is a factor to be considered before dose planning in ovarian cancer patients to be treated with topotecán. *Int J Gynecol Cancer*, 2006; 16:135-139.
- 58 Griggs JJ, Sorbero MES, Stara AT et al, Racial disparity in the dose and dose intensity of breast cancer adjuvant chemotherapy, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2003; 81:21-31.
- 59 Duffull SB et al, A standard weight descriptor for dose adjustment, *Clin Pharmacokinet* 2004, 43:1167-1178.
- 60 Berclaz G, Li S, Price KN et al. Índice de Masa Corporal como factor pronóstico en cáncer de mama resecable: experiencia del International breast cancer study Group. *Annals of Oncology (ed esp)* 2004; 1:277-285.
- 61 Gurney H, Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative, *J Clin Oncol* 1996; 14:2590-2611.
- 62 Sawyer M and Ratain MJ, Body Surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing, *Investigational New Drugs* 2001; 19:171-177.
- 63 Kouno T, Katsumata N, Mukai H, Ando M and Watnabe t, Standardization of the body surface area (BSA) to calculate the dose of anticancer agents in Japan, *Jpn J Clin Oncol* 2003, 33(6):309-313.
- 64 Zandvliet AS, Schellens J, Copalu W, Beijnen JH, Huitema A, A semi-physiological population pharmacokinetic model describing the non-linear disposition of indisulam. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2006; 33 (5):543-570.
- 65 Rousseau A and Marquet P, Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drug. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2002; 16:253-262.
- 66 Newell DR. Getting the right dose in cancer chemotherapy-time to stop using surface area?. *Br J of cancer* 2002; 86:1207-1208.
- 67 Engels FK, Sparreboom A, Mathot RAA and Verweij J. Potential for improvement of docetaxel-based chemotherapy: a pharmacological review. *Br J of Cancer* 2005; 93:173-177.
- 68 Latz JE, Chaudhary A, Gosh A et al. Population pharmacokinetic analysis of ten phase II clinical trials of pemetrexed in cancer patients, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2006; 57:401-411.
- 69 Yamamoto N, Tamura T, Murakami H et al Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Docetaxel: Dosing Based on Body Surface Area Compared With Individualized Dosing Based on Cytochrome P450 Activity Estimated Using a Urinary Metabolite of Exogenous Cortisol, *J Clin Oncol* 2005; 23(6):1061-1069.
- 70 Bocci G, Barbara C, Vannozzi F et al. A Pharmacokinetic-based test to prevent severe 5-fluorouracil toxicity *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:384-395.
- 71 Cockcroft DW and Gault MN. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine *Nephrom* 1976; 16:31-41.
- 72 van Warmerdam LJC, Rodenhuis S, ten Bokkel WW et al. Evaluation of formulas using the serum creatinine level to calculate the optimal dosage of carboplatino. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1996; 37:266-270.
- 73 Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7:1748-1756.

- 74 Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, Roche H, Houin G, Bugat R. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:573-580.
- 75 Ralph LD, Thomson Ah, Dobbs NA and Twelves C. A population model of epirubicin pharmacokinetics and application to dosage guidelines. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52:34-40.
- 76 Minami H. A point, a line, or an area? Which is the most important in the pharmacological analysis of cancer chemotherapy? *J Clin Oncol*, 2005; 23:405-406.
- 77 Pignon T, Lacarelle B, Duffaud F et al. Pharmacokinetics of high-dose methotrexate in adult osteogenic sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33:420-424.
- 78 Guidance for Industry. Clinical Trials Endpoints for Approval of Cancer Drugs and Biologics (Draft Guidance). USA.FDA. April 2005, Clinical/Medical.
- 79 Guidance for Industry. Drugs Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (Draft Guidance). USA.FDA. September 2006 Clinical Pharmacology.
- 80 Siderov J, Brien JE, Morgan DJ, Zalberg J, Cosolo W. Quality of pharmacokinetic research in oncology. *Br J Cancer* 1995; 72:792-794.
- 81 Ghazal-Aswad S, Calvert AH, Newell DR. A single-sample assay for the estimation of the area under the free carboplatin plasma concentration versus time curve. *Cancer Chemother Pharmacol*; 1996, 37(5):429-434.
- 82 Miyazaki M, Fujiwara Y, Takahashi T, Isobe T, Ohune T, Tsuya T, Yamakido M. Limited-sampling models for estimation of the carboplatin area under the curve. *Anticancer Res*; 1997, 17(6D):4571-4575.
- 83 Asai G., Ando Y., Saka H., Ando M., Sugiera S., Sakai S., Hasegawa Y., Shimokata K. Estimation of the area under the concentration-versus-time of carboplatin following irinotecan using limited sampling model. *Eur. J. Clin. Pharmacol*; 1998, 54 (9-10): 725-727.
- 84 Shen M., Schilder R.J. Obasaju C., Gallo J.M. Population pharmacokinetic and limited sampling models for carboplatin administered in high-dose combination regimens with peripheral blood stem cell support. *Cancer Chemother Pharmacol*; 2002, 50:243-250.
- 85 Chatelut E, Pivot X, Otto J, Chevreau C, Thyss A, Renee N, Milano G, Canal P. A limited sampling strategy for determining carboplatin AUC and monitoring drug dosage. *Eur J Cancer*; 2000, 36(2):264-269.
- 86 Sorensen BT, Stromgren A, Jakobsen P, Jakobsen A. A limited sampling method for estimation of the carboplatin area under the curve. *Cancer Chemother Pharmacol*; 1993. 31(4):324-327.
- 87 Huitema AD, Mathot RA, Tibben MM, Schellens JH, Rodenhuis S, Beijnen JH. Validation of techniques for the prediction of carboplatin exposure: application of Bayesian methods. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:621-630.
- 88 Minami H, Kawada K, Sasaki Y, Igarashi T, Saeki T, Tahara M, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of protein-unbound docetaxel in cancer patients. *Cancer Sci* 2006; 97(3):235-241.
- 89 Galpin AJ and Evans WE. Therapeutic Drug Monitoring in Cancer Management. *Clin Chem* 1993; 39(11B):2419-2430.
- 90 Porta B, Merino M y Casabó VG. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los esquemas antineoplásicos. En *Oncología Farmacéutica*, Jiménez Torres NV ed. Univesitat de Valencia. Valencia 2006, pág, 243-264.
- 91 Sparreboom A and Verweij. Paclitaxel Pharmacokinetics, threshold Models and dosing strategies. *J Clin Oncol* 2003; 21:2803-2804.

- 92 Duffull SB and Robinson BA. Clinical Pharmacokinetics and Dose optimization of carboplatino. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33(3):161-183.
- 93 Kweekel DM, Geldeblom H and Guchelaar HJ. Pharmacology of Oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer Treatment Reviews*, 2005, 31:90-105.
- 94 Bruno R, Hille D, Riva A, Vivier N, ten Bokkel Huinnink WW, van Oosterom AT, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:187-196.
- 95 Fish RG, Shelley MD, Griffiths H, Mason M, Adams M, James K. A dosing scheme for carboplatin in adult cancer patients based upon pre-infusion renal function and platelet count. *Anticancer Drugs* 1994; 5:527-532.
- 96 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program; 2003. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
- 97 Kalow W, Ozdemir V, Tang BK, Tothfalusi L, Endrenyi L. The science of pharmacological variability: an essay. *Clin Pharmacol Ther*; 1999, 66:445-447.
- 98 Huang, S-M, Goodsaid, F, Rahman, A, Frueh, F, and Lesko LJ. Application of pharmacogenomics in clinical pharmacology. *Toxicol Mech Methods* 2006, 16:89-99.
- 99 Danesi R, De Braud F, Fogli S, Di Paolo A, Del Tacca M. Pharmacogenetic determinants of anti-cancer drug activity and toxicity. *Trends Pharmacol Sci*. 2001; 22(8):420-426.
- 100 The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base. <http://www.pharmgkb.org/> consultada el 12 de enero de 2007.
- 101 Goh BC, Lee SC, Wang LZ, Fan L, Guo JY, Lamba J, et al. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. *J Clin Oncol* 2002 Sep 1; 20(17):3683-3690.
- 102 Pérez-Ruixo JJ, Zannikos P, Ozdemir V, Franc MA, Francke S, Piotrovsky V. Effect of CYP2D6 genetic polymorphism on the population pharmacokinetics of tipifarnib. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58(5):681-691.
- 103 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, et al. Randomized Phase III of Pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9):1589-1597.
- 104 Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994; 54:3723-3725.
- 105 McLeod HL, Evans WE. 2001. Pharmacogenetics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001, 41:101-121.
- 106 Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2001; 1(2): 99-108.
- 107 Nishimura R, Nagao K, Miyayama H, Matsuda M, Baba K, Matsuoka Y, et al. Thymidylate synthase levels as a therapeutic and prognostic predictor in breast cancer. *Anticancer Res* 1999; 19(6C):5621-5626.
- 108 Kawakami K, Omura K, Kanehira E, Watanabe Y. Polymorphic tandem repeats in the thymidylate synthase gene is associated with its protein expression in human gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 1999; 1 (4B):3249-3252.
- 109 Gatzemeier U. Targeting the HER1/EGFR Receptor to improve Outcomes in Non-Small-Cell Lung Cancer 2003; 17 supp12:125-131.
- 110 Conrad S, Kauffmann HM, Ito K, Leslie EM, Deeley RG, Schrenk D, Cole SP. A naturally occurring mutation in MRP1 results in a selective decrease in organic

- anion transport and in increased doxorubicin resistance. *Pharmacogenetics* 2002; 12(4):321-330.
- 111 Van Gelder T, Hesselink DA, Van Hest RM, Mathot RA and Schaik R. Pharmacogenetics in immunosuppressive therapy: the best thing since TDM?. *Ther Drug Monit* 2004; 26:343-346.
- 112 Jiménez NV, Merino M, Almenar DJ: *Fármacos Antineoplásicos y de Soporte en el Tratamiento del Cáncer*. 1ª ed. Valencia: IVADIS e IMF SL; 2001. DL: V-647-2001; ISBN: 84-607-1784-1784.
- 113 Beveridge RA, Reitan JF, Fausel C, Leather H, Mcfarland and Valley A. *Cancer Chemotherapy Regimens and Associated Adverse Events*. Sixth Ed. Amgen CA 91320-1799. USA 2006.
- 114 Cajarville G, Clopés A, Constenla M, Sánchez P, Tomás JF. *Guía de regímenes de quimioterapia anticancerosa y sus efectos adversos*. Barcelona. Amgen, 2005.
- 115 Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New Eng J Med* 2005; 353(16):1673-1684.
- 116 Hryniuk W, Frei E, Wright FA. A single scale for comparing dose intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: Sumation dose-intensity. *J Clin Oncol* 1998; 16:3137-3147.
- 117 *Guía práctica del NCCN en cáncer de mama*. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). <http://www.nccn.org/>
- 118 Martín M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant Docetaxel for node-positive breast cancer *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-2311.
- 119 Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, Wildiers J, Beex LV, Nooij MA, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *Eur J Cancer* 1991; 27:966-970.
- 120 Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, Park C, Wickerham DL, et al. HER2 and choice adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1991-1998.
- 121 Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-4174.
- 122 Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol*, 1986; 4(8):1162-1170.
- 123 Antman K, Ayash L, Elias A, Wheeler C, Hunt M, Eder JP, et al. A Phase II study of high-dose of cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:102-110.
- 124 Gianni AM, Siena S, Bregni M, Di Nicola M, Orefice S, Cusumano F, et al. Efficacy, toxicity and applicability of high dose sequential chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes: five years results. *J Clin Oncol* 1997; 15:2312-2321.
- 125 Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *New Engl J Med* 1995; 332: 901-906.
- 126 Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *New Engl J Med*, 1994; 330:1253-1259.

- 127 Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90:1205-1211.
- 128 Colleoni M, Price K, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Coates A, Lindtner J, et al. Dose-response effect of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) in node-positive breast cancer. *International Breast Cancer Study Group. Eur J Cancer* 1998; 34:1693-700.
- 129 Hryniuk WM. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. *Important Adv Oncol*, 1988; 3:121-141.
- 130 Pérez Ruixó, JJ, Cholvi Llovel M, Almela Tejedó M y Jiménez Torres NV. Análisis de la intensidad de dosis y la adhesión a los esquemas de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. *Atención Farmacéutica*, 2000; 2, (3), 211-220.
- 131 Lyman GH, Dale DC and Crawford J. Incidence and Predictors of Low Dose-Intensity in Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: A Nationwide Study of Community Practices. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4524-4531.
- 132 Lyman GH, Dale DC, Friedberg J Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol* 2004; 22(21):1-10.
- 133 Epelbaum R, Haim N, Ben-Shahar M, Ron Y, Cohen Y. Dose intensity analysis for CHOP chemotherapy in diffuse cell lymphoma. *Isr J Med Sci* 1988; 24(9-10):533-538.
- 134 Henderson IC, Berry D, Demetri G, C Cirrincione, L Goldstein, S Martino, et al. Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:101a (abstract).
- 135 French Adjuvant Study Group. Benefit of high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow up results of French Adjuvant Study group 05 randomized trial. *J Clin Oncol*; 2001, 19:602-611.
- 136 Burgos A y Ordovás JP. Interacciones farmacoterapéuticas clínicamente significativas en Oncología. En *Oncología Farmacéutica*, Jiménez Torres NV ed. Univesitat de Valencia. Valencia 2006, pág. 285-294.
- 137 Stockley IH. *Interacciones farmacológicas*. Primera edición (español). Barcelona, Pharma Editores S.L., 2004.
- 138 Venturini M, Lunardi G, Del Mastro L Vannozzi MO, Tolino G, Numico G, et al. Sequence effect of epirubicin and paclitaxel treatment on pharmacokinetics and toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18:2116-2125.
- 139 Shord SS, Faucette SR, Gillenwater HH, Pescatore SL, Hawke RL, Socinski MA, et al. Gemcitabine pharmacokinetics and interaction with paclitaxel in patients with advanced non-small-cell-lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51:328-336.
- 140 Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, Bearman SI, Shpall EJ, Jones RB. et al. Modification of pharmacokinetics of high dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:1-4.
- 141 Ratain MJ, Schilsky RL, Conley BA, Egorin MJ. Pharmacodynamics in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8:1739-1753.
- 142 Domínguez-Gil A. *Farmacocinética y Seguridad del Paciente*. Discurso de ingreso. Real Academia de Medicina de Salamanca. Gráficas Cervantes. Salamanca. DL, 1778-2006.

- 143 Gibaldi M. Revisiting some factors contributing to variability. *Ann Pharmacother* 1992; 26:1002-1007.
- 144 Jiménez Torres NV, Pérez Ru i xo JJ, Medina Hernández CA. Estado actual de la individualización posológica en quimioterapia antineoplásica. *Farm Hosp* 1999; 23:145-157.
- 145 Bosch TM, Huitema AD, Doodeman VD, Jansen R, Witteveen E, Smit WM, et al. Pharmacogenetic screening of CYP3A3 in relation to population pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (19):5786-5789.
- 146 Joel SP, Ellis P, O'Byrne K, Papamichael D, Hall M, Penson R, et al. Therapeutic monitoring of continuous infusion etoposide in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:1903-1912.
- 147 Unidad Funcional de Farmacocinética Clínica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia 2006. Datos no publicados.
- 148 Karlsson MO, Sheiner LB: The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses. *J Pharmacokinet Biopharm* 1993; 21:735-750.
- 149 Aarons L. Populations modeling. En *Variability in Human Drug Response*, Tucker GT ed. Serie Esteve Foundation Symposia. Vol 8. Amsterdam 1999, pág 239-249.
- 150 Climente-Marti M, Merino-Sanjuan M, Almenar-Cubells D, Jimenez-Torres NV. A bayesian method for predicting 5-fluorouracil pharmacokinetic parameters following short-term infusion in patients with colorectal cancer. *Journal Pharm Sci* 2003; 92(6):1155-1165.
- 151 Rodríguez J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia (I). Conceptos generales. *Cienc Pharm* 1996; 6:96-106.
- 152 de Jongh FE, Verweij J, Loos WJ, de Wit R, de Jonge MJ, Planting AS et al. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3733-3739.
- 153 Nguyen L, Chatelut E, Chevreau C, Tranchand B, Lochon I, Bachaud JM et al. Population pharmacokinetics of total and unbound etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998; 41(2):125-132.
- 154 Ralph LD, Thomson Ah, Dobbs NA and Twelves C. A population model of epirubicin pharmacokinetics and application to dosage guidelines. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52:34-40.
- 155 Bruno R, Vivler N, Vergniol JC De Phillips SL, Montay G, Sheiner LB. A population pharmacokinetic model for docetaxel (Taxotere): model building and validation. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24:153-172.
- 156 Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol* 2002; 20:4713-4721.
- 157 Kloft Ch, Wallin J, Henningsson A, Chatelut E, Karlsson MO. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model for neutropenia with patient subgroup identification: comparison across anticancer drugs. *Clin Cancer Res* 2006; 12:5481-5490.
- 158 Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1981; 9:503-512.
- 159 International Conference of Harmonization, 1997. ICH consensus guideline on general considerations for Clinical Trials. CPMP/ICH/291/95, July 1997.
- 160 Mandema JW. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: Welling P, Tse FLS (eds).: *Pharmacokinetics: regulatory, industrial, academic perspective*. Marcel Dekker® 1995, 441-4450.
- 161 De Lemos M. Defining the clinical improvement in cancer drug therapy: implications for priority setting healthcare. *J Oncol Pharm Practice* 2006; 12:91-94.

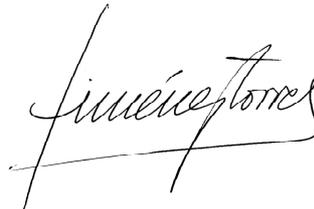
- <sup>162</sup> Johnson JR, Williams G and Pazdur R. End Points and United States Food and Drug Administration Approval of Oncology Drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21(7):1404-1411.
- <sup>163</sup> Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-216.
- <sup>164</sup> Schilsky RL. End Points in Cancer Clinical Trials and the Drug Approval Process. *Clin Cancer Res* 2002; 8:935-938.
- <sup>165</sup> Sunstrum CA, Carruthers-Czyzewski P, Carruthers SG, Larochelle P, McLean W, Pollak PT, et al. The difficulty in assessing the relative therapeutic merit of new antineoplastic drugs. *Can J Clin Pharmacol* 1997; 4:118-125.

## 9. Agradecimientos

---

Para concluir este trabajo deseo manifestar mi sincero agradecimiento a los doctores Daniel Almenar Cubells, Víctor Jiménez Arenas, Matilde Merino Sanjuán y Begoña Porta Oltra, de quienes he recibido ayuda y consejo durante su realización. A los doctores Vicente G. Casabó y Mónica Climente por sus acertadas consideraciones al documento final.

Valencia, 22 de enero de 2007.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Vicente G. Casabó', written in a cursive style.

Discurso de Contestación del  
Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS VILA JATO  
ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA

## 10. Contestación al Discurso de Ingreso

Excmo. Sr. D. José Luis Vila Jato \_\_\_\_\_

*“Todo aquello que hoy es una realidad,  
antes era apenas parte de un sueño imposible”*

W. Blake

Excma. Sra. Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia  
Excmas. Sras. y Sres. Académicos  
Señoras y Señores:

La Real Academia Nacional de Farmacia, en uno de sus actos más solemnes, celebra la incorporación de un nuevo Académico de Número y reconozco que es para mí un honor, haber recibido el encargo de la Junta de Gobierno para realizar la contestación al Discurso de Ingreso y transmitir en su nombre la bienvenida a un excelente profesional farmacéutico como es el Prof. Dr. D. Nicolás Víctor Jiménez Torres el cual, desde hoy, viene a compartir las tareas propias de esta Institución. En su decisión creo sin duda que la Junta de Gobierno ha tenido en cuenta la coincidencia de que ambos desarrollamos nuestra actividad profesional docente y hospitalaria en una misma área de conocimiento que presenta un gran interés dentro de las Ciencias Farmacéuticas a cuyo desarrollo y divulgación está comprometida esta Corporación. A este honor debo añadir la alta satisfacción personal que siento en estos momentos al ser el primero en felicitar al nuevo académico con el cual, así como con su esposa Isabel y sus hijos, hemos compartido mi esposa y yo importantes momentos de nuestra vida familiar, tanto en situaciones de alegría como de tristeza, momentos estos últimos en los que más se agradece el apoyo de buenos amigos.

Si acepto con entusiasmo la empresa que se me encomienda también debo manifestar mi inquietud por si mis palabras no puedan reflejar serenamente, y en algunos minutos la personalidad humana y científica de la persona que he de caracterizar en sus rasgos mas relevantes. En unos casos, tal vez llevado por mi amistad, les parecerán exageradas mis palabras; en otros casos, por mis propias limitaciones en el tema, puede que no esté a la altura del discurso que acaba de leer el recipiendario.

Dado que mi intervención tiene que ajustarse a un tiempo prudencial, estarán Vds. esperando que les relate como el nuevo Académico llegó a la posición científica que hoy reconocemos con este acto; comenzaré diciéndoles, tal vez por mi carácter galaico, que no ha sido ni fácil ni difícil. No ha sido difícil porque el Profesor Jiménez Torres posee las cualidades innatas de un investigador y particularmente: imaginación, sagacidad y realismo, sin las cuales no se puede llegar muy lejos, pero que manejadas conjuntamente conducen a ver algo donde los demás no ven nada. Pero tampoco ha sido fácil porque las cualidades anteriores deben ir acompañadas de esfuerzo y constancia personales que le permitan superar todos los obstáculos; todas estas características las resumía Edison en la respuesta dada a la pregunta de cómo se logra un invento: se necesitan 10 segundos de inspiración y tal vez diez años de sudoración. Si por su aspecto físico el Prof. Jiménez Torres no parece una persona idónea para esa fase de sudoración, sí les puedo decir que en él destaca, entre otras muchas cualidades positivas, su tesón en el trabajo y su capacidad para encontrar soluciones acertadas ante los no pocos problemas que ha tenido que resolver.

El Profesor Jiménez Torres nace en Socuéllamos (Ciudad Real) en donde sigue teniendo una segunda residencia y a la que acude cuando siente la llamada de volver a sus orígenes entre los cuales se encuentran sus primeras vivencias por ser farmacéutico al ver a través de una ventana de la Oficina de Farmacia, como se preparaban en el mortero los medicamentos. Terminado el bachillerato inicia en Santiago de Compostela su Licenciatura en Farmacia que culmina en 1966, con Premio Extraordinario, y su Tesis Doctoral en 1970. Siente vocación por la docencia por lo que desempeña el puesto de Profesor Ayudante de Química Inorgánica y posteriormente la plaza de Profesor Adjunto de la misma disciplina en la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela.

El año 1974 es un año importante tanto en su vida familiar como profesional ya que decide trasladarse a Valencia para desempeñar la plaza de Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doctor Peset, puesto en el que sigue en la actualidad. Desde el punto de vista profesional la decisión es un reto importante, tanto desde un aspecto cualitativo como cuantitativo; en efecto, se trata de desempeñar una actividad que poca relación tiene con la actividad profesional que hasta entonces venía desarrollando; por otro lado, la tranquila vida de un profesor adjunto de universidad en los primeros años de 1970, se transforma por la responsabilidad que supone el dirigir un Servicio Clínico de

un hospital. Ambos aspectos son superados por su esfuerzo y constancia características que, como anteriormente señalaba, acompañan al Prof. Jiménez Torres.

La creación de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Valencia supone otro momento importante en su vida profesional, particularmente con la llegada del Profesor Pla Delfina, ya que pasa a desempeñar una plaza de Profesor Adjunto del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica hasta que en 1989 gana por oposición la plaza de Catedrático de Biofarmacia y Farmacocinética del mismo Departamento, puesto en el que continúa actualmente. Se cierra así un círculo de casi veinte años en el que su vocación docente, puesta de manifiesto no sólo en la Facultad sino también en el hospital formando numerosos especialistas en Farmacia Hospitalaria, alcanza su máxima expresión y que le permite trasladar a sus alumnos de la Facultad los numerosos problemas farmacoterapéuticos que a diario surgen en el desempeño de su puesto hospitalario.

El desempeño de una actividad docente debe ir siempre acompañada de una intención de mejora de la calidad de la misma mediante estancias en otros centros. El Profesor Jiménez Torres no es ajeno a ello por lo que ha realizado estancias en la Clínica del Lavoro de Milan, en Edimburgo y en la School of Pharmacy de la Universidad de Illinois en las que se centra fundamentalmente en Farmacocinética y Farmacia Asistencial y cuyo aprendizaje traslada a su práctica diaria. Estamos ante un profesional que quiere manifestar el importante papel que juega el farmacéutico en una atención sanitaria integral, lo que ha merecido que en el año 2004 el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España le haya distinguido con la Medalla de Oro al Mérito Profesional o el ser considerado, en el mismo año, como uno de los diez farmacéuticos europeos que más aportaciones han realizado a la Farmacia Hospitalaria según la revista "European Journal of Hospital Pharmacy" y ha recibido el premio "Achievement award ISOPP 2004" de la International Society Oncology Pharmacy Practice.

La extensa bibliografía del Prof. Jiménez Torres, con más de 250 publicaciones y numerosas comunicaciones a congresos nacionales e internacionales, puede ser agrupada en cuatro grandes líneas de investigación. La primera de ellas es la referente a "Nutrición Artificial", tanto parenteral como enteral, en la que aborda múltiples aspectos que van desde las características técnicas de una unidad centralizada de

mezclas i.v., bases fisiopatológicas y clínicas para la nutrición parenteral, presencia de partículas en aditivos i.v. de alta dosificación hasta los excelentes trabajos sobre elementos traza esenciales: su papel, formulación y determinación de los mismos. La experiencia acumulada en este campo le ha permitido la elaboración del libro "Mezclas Intravenosas y nutrición parenteral", con cuatro ediciones y la realización del curso de formación continuada sobre mezclas intravenosas y nutrición artificial, que se ha impartido a lo largo de 20 ediciones, y en el que se han formado numerosos farmacéuticos de hospital.

Otra línea de investigación se centra en el establecimiento de directrices farmacoterapéuticas racionales a través de la Farmacocinética Clínica y Poblacional de antiepilépticos, antibióticos aminoglucósidos, inmunosupresores y antineoplásicos con objeto de diseñar pautas posológicas individualizadas, obtenidas a partir de las características antropométricas, la situación clínica del paciente y del valor de la concentración plasmática del fármaco en cuestión. En esta línea son particularmente interesantes los trabajos que se refieren a subpoblaciones como prematuros (gentamicina), recién nacidos (gentamicina y amikacina) y pacientes críticos (vancomicina, gentamicina y amikacina), así como el establecimiento de modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (ciclosporina en pacientes con trasplante renal). Igualmente se debe destacar el libro "Manual de Procedimientos para Farmacocinética Clínica", el cual constituye una obra de referencia en español para los profesionales que desarrollan su actividad en Unidades Funcionales de Farmacocinética Clínica.

A garantizar la seguridad del paciente obedece la tercera línea de investigación que quiero resaltar y que no es otra que la referente a la Atención Farmacéutica y mejora de la Calidad Farmacoterapéutica. La atención farmacéutica se define como la participación activa del farmacéutico para asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente.

En el entorno del paciente hospitalizado y también en el del paciente externo, hay un espacio disponible para la mejora de la calidad de la farmacoterapia que están recibiendo y, sobre todo, para garantizar su seguridad. Este lugar debe ser ocupado por su importancia en el resultado final en el paciente y porque, como establecen Vulto y Schellekens,

no es asumible que el riesgo de muerte por ingresar en un hospital sea de mil a diez mil veces mayor que por subir a un avión o por un accidente nuclear.

En el marco de la práctica asistencial, la seguridad de los pacientes es probablemente el aspecto que más preocupa actualmente a los profesionales sanitarios y a las Agencias Sanitarias del medicamento. Este aspecto presenta varias dimensiones y alcanza su máxima excelencia cuando se materializa en el diseño e implantación de procesos integrados para la mejora de la calidad farmacoterapéutica y la seguridad del paciente. Es en estos entornos y, particularmente en los de mayor riesgo como sucede con los pacientes oncohematológicos, en los que hay mayor necesidad de proponer y desarrollar medidas de prevención de la morbilidad farmacoterapéutica mediante la identificación temprana de pacientes con elevado riesgo de presentar reacciones adversas a medicamentos.

La calidad farmacoterapéutica incluye la efectividad, la seguridad, la idoneidad y otros aspectos que hacen de la misma que sea muy difícil alcanzar el objetivo de calidad total. Los profesionales sanitarios, como buenos conocedores de las dificultades que supone deslindar los riesgos de los beneficios que aportan los tratamientos farmacoterapéuticos, deben prestar atención a las oportunidades de mejora de la calidad de la farmacoterapia centrándose en la prevención de aquellas que generan morbilidad farmacoterapéutica.

Ello conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades. Cumplir con esta actividad supone el desarrollo de metodologías y modelos que permitan evaluar los resultados farmacoterapéuticos en los pacientes y determinar el valor añadido del farmacéutico a la mejora continuada del uso de los medicamentos. En éste contexto merece destacarse la introducción, como nueva herramienta, de las redes neuronales artificiales que permiten inferir una función cuando la complejidad de los datos o tareas hacen impracticable su obtención de forma manual.

Cabe destacar que el desarrollo de esta herramienta, llevada a cabo por el Prof. Jiménez Torres ha sido financiada con un proyecto de I+D de Fondos Feder y ha dado lugar a publicaciones como la individualización posológica de eritropoyetina en pacientes con anemia secundaria a fallo renal crónico y dosificación de ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Finalmente, en esta tercera línea de investigación, además de las muchas aportaciones realizadas por el Prof. Jiménez Torres, merece destacarse el haber plasmado su experiencia en los libros: "Manual para la Atención Farmacéutica" y "Calidad Farmacoterapéutica".

La última línea de investigación que quiero comentar es la referente a la viabilidad de mejora de la utilización de fármacos antineoplásicos, la cual está en relación con el tema del discurso pronunciado por el Prof. Jiménez Torres y con los excelentes trabajos que, sobre el mismo tema, ha publicado en diversas revistas de la especialidad.

El objetivo de la individualización posológica o búsqueda de la dosis óptima individual es alcanzar y mantener la máxima eficacia con una aceptable toxicidad a fin de lograr la remisión o el máximo tiempo libre de la enfermedad. Los pacientes con cáncer presentan una alta variabilidad por lo que pequeñas variaciones en su perfil farmacocinético-farmacodinámico, procedentes de la dosis o cambios en su comportamiento, explicarían el diferente resultado en los pacientes.

La dosificación basada en las características antropométricas, fundamentalmente la superficie corporal, está arraigada en la práctica clínica pero no es garantía de respuestas óptimas y requiere, además de las características antropométricas, considerar los fármacos componentes del esquema de tratamiento, periodicidad y sus métodos de administración, variabilidad de los procesos farmacocinéticos ligados a los procesos de biodistribución y eliminación y parámetros ligados a los factores farmacodinámicos. Se trata en definitiva de un proceso complejo por la misma naturaleza de los fármacos antineoplásicos y por la variedad de parámetros a contemplar para reducir la variabilidad de los perfiles de la respuesta clínica.

En uno de los apartados de su discurso, el Profesor Jiménez dedica especial atención a los parámetros farmacogenéticos, ya que la variabilidad interindividual en la respuesta está ligada a la dotación genética que influye tanto en los aspectos farmacocinéticos como en los farmacodinámicos ligados a la manifestación propia de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Surge así uno de los aspectos que más han revolucionado el tratamiento oncológico y a que se comience a reconocer lo que el nuevo académico denomina "dosis genética", ya que hay necesidad de información genotípica de los enzimas moduladores de

la biotransformación de los antineoplásicos, del polimorfismo en dianas terapéuticas y en enzimas transportadoras como la glicoproteína *P* o las proteínas de resistencia a fármacos.

Las limitaciones en la biodistribución del fármaco en las terapias anti-tumorales convencionales se pueden deber:

- Resistencia a nivel tumoral debida a procesos o barreras fisiológicas; así por ejemplo la elevada presión intersticial puede dar lugar a un flujo convectivo intersticial que se opone a la difusión del fármaco desde el espacio vascular al tejido tumoral, o bien porque el transporte del fármaco depende de las propiedades fisicoquímicas del intersticio o de la propia molécula.
- A nivel celular la resistencia de los tumores puede ser causada por la modificación de la actividad de sistemas enzimáticos, como la topoisomerasa, modificaciones en la regulación de la apoptosis o en los mecanismos de transporte implicados como la glicoproteína *P*.
- Finalmente la biodistribución de las moléculas antineoplásicas está fundada esencialmente en sus propiedades fisicoquímicas, lo cual supone una importante limitación.

La Nanotecnología ha contribuido a minimizar algunas de estas limitaciones con el desarrollo de formulaciones de liposomas conteniendo doxorubicina (Doxil<sup>®</sup>, Daunosome<sup>®</sup>), citarabina (Depocyt<sup>®</sup>) o vincristina y nanopartículas de paclitaxel (Abraxane<sup>®</sup>). Con ellas se consigue una vectorización pasiva del fármaco hacia la célula tumoral y una reducción de su toxicidad.

La identificación y caracterización de antígenos específicos que están presentes de forma exclusiva o sobreexpresados en células tumorales ha revolucionado el campo de la oncología. En el momento actual los agentes mejor estudiados son anticuerpos monoclonales como el trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>), cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) y rituximab (Mabthera<sup>®</sup>). Aunque éstos anticuerpos muestran resultados esperanzadores sin embargo su eficacia puede verse limitada por las barreras biológicas, presentes antes de alcanzar las células tumorales, o las condiciones existentes en la diana terapéutica. Investigaciones recientes se dirigen hacia la formación de inmunoconjugados (metotrexato, doxorubicina), inmunotoxinas o radioinmunoconjugados (Y-90; I-131 o Bi-213).

Las tecnologías basadas en la vectorización con anticuerpos monoclonales presentan varias desventajas entre las cuales, tal vez la más importante, es que debido al elevado peso molecular (del orden de 100 kDa) su bioconjugación con liposomas o nanopartículas produce un incremento del tamaño, lo que se traduce en unas características farmacocinéticas y de penetración a tejidos menos favorables. Otras desventajas se derivan de las reacciones de inmunogenicidad o hipersensibilidad siempre presentes aún recurriendo a anticuerpos quiméricos o totalmente humanizados.

Otra tecnología utilizada para la vectorización de antineoplásicos hace uso de pequeñas moléculas, péptidos y aptámeros. Ciertos receptores para proteínas normales están sobreexpresados en células tumorales como el receptor folato, habiéndose utilizado este hecho para preparar liposomas, micelas poliméricas y dendrímeros conteniendo ácido fólico y diversos agentes antineoplásicos como doxorubicina y metotrexato. Con la misma finalidad se han utilizado nanosistemas conteniendo transferrina que lo orientan hacia células tumorales que tienen sobreexpresada esta glicoproteína. Igualmente se han diseñado nanosistemas conteniendo el péptido RGD que se une preferentemente a los vasos sanguíneos tumorales en los que se encuentra sobreexpresada la  $\alpha_3$  integrina.

Los aptámeros constituyen una nueva clase de vectores que pueden utilizarse de manera similar a los anticuerpos pero con un peso molecular más bajo (del orden de 20 kDa), no son inmunogénicos, son relativamente estables y capaces de ser producidos a escala industrial. Aunque por su bajo peso molecular tienen un elevado aclaramiento renal es posible mejorar por pegilación sus características farmacocinéticas y pueden ser estabilizados frente a las nucleasas usando nucleótidos que tienen substituyentes en el anillo de la ribosa (2'-F; 2'-OCH<sub>3</sub> o 2'-NH<sub>3</sub>) y modificaciones en las posiciones 3' 5'. El primer aptámero aprobado para su uso en terapéutica es el pegaptanib, que uniéndose al factor de crecimiento endotelial vascular, está indicado en el tratamiento de la degeneración macular. Aunque se han aislado diversos aptámeros que se unen a antígenos de superficie expresados en células tumorales sin embargo poseen un efecto terapéutico limitado; sin embargo son cada vez mayor el número de trabajos que se orientan hacia la preparación de bioconjugados de nanopartículas con aptámeros. En general éstos nanosistemas están constituidos por nanopartículas, conteniendo agentes antineoplásicos o agentes de contraste, que llevan en su superficie cadenas de PEG a algunas de las cuales se fija el aptámero.

Recientemente se ha publicado el primer estudio *in vivo* de nanopartículas de docetaxel y el aptámero A10 RNA que se une al antígeno de membrana específico de próstata (PSMA).

Para un futuro ya se vislumbra la posibilidad de utilizar bioconjugados polivalentes conteniendo un agente antineoplásico y un agente de contraste o radionúclidos.

Desde que en el año 1993 Hammers y col., de la Universidad Libre de Bruselas, publicaron en la revista "Nature" su descubrimiento de que los dromedarios y llamas poseían anticuerpos de tamaño diez veces menor que los anticuerpos humanos, éstas relativamente simples proteínas, conocidas como nanoanticuerpos o "nanobodies", han llamado poderosamente la atención de los científicos por cuanto siguen manteniendo una alta especificidad, son hidrosolubles y presentan una aceptable estabilidad frente al calor y pH, por lo que pueden ser administrados por vía oral. La firma belga Ablynx ha podido aislar y clonar la parte que se une al antígeno y actualmente ha aislado 16 nanoanticuerpos activos frente a diversas dianas terapéuticas que cubren áreas como Alzheimer, cáncer, Crohn, etc.

Durante los últimos años se ha podido ir descifrando los nucleótidos del ADN en células humanas y ello está permitiendo la posibilidad de intervenir en este código genético, ya sea reemplazando un gen anómalo por uno normal o inhibiendo la expresión de otro gen anómalo.

La compañía china de biotecnología Sibiono ha comercializado en el año 2005 la especialidad farmacéutica Gendicine que está constituida por el gen supresor tumoral p53 (llamado guardian del genoma celular por las múltiples funciones que desarrolla) incluido en un adenovirus serotipo 5 recombinante. Esta especialidad farmacéutica constituye la primera en ser aprobada por una agencia sanitaria con la indicación de tratamiento del carcinoma nasofaríngeo en combinación con radioterapia. Aunque esta es la indicación aprobada, sin embargo se están realizando diversos ensayos clínicos en 20 tipos de cáncer como pulmón, hígado, mama, etc., bien en forma aislada o asociada a radioterapia, quimioterapia o cirugía y que han sido objeto de diversas publicaciones durante el año 2006.

Otra estrategia consiste en inhibir la expresión de un gen anómalo, lo cual se puede conseguir mediante la tecnología denominada anti-

sentido; si se conoce la secuencia de nucleótidos de un determinado gen anómalo se puede fabricar su contrapartida complementaria y, si se consigue que alcance el núcleo celular, se va a unir a la secuencia respectiva del m-ARN con lo que se detiene la transcripción en la secuencia de aminoácidos que constituyen una determinada proteína. Cada gen contiene muchos nucleótidos pero no es necesario obtener la contrapartida total ya que basta solo una pequeña porción (lo que se conoce como oligonucleótido constituido por 66 a 70 nucleótidos) que se va a unir a una pequeña parte del m-ARN para bloquearlo y que no pueda transmitir la información.

Los oligonucleótidos muestran una gran inestabilidad en medios biológicos por lo que el primer problema que se ha tenido que resolver es incrementar su estabilidad, para lo cual la unión fosfato se ha substituido por una de fosfotionato. Mayores son los problemas referentes a la entrada del oligonucleótido al interior de la célula, su liberación del endosoma y entrada al núcleo. En éste sentido los nanogeles de polietilenimina han demostrado que pueden mantenerlos estables y desarrollar su acción sobre determinados cultivos de células cancerosas o en diversos modelos de cáncer en ratas.

Los llamados pequeños ácido ribonucleicos de interferencia o siARN, descubiertos por Fire y Mello en 1998 y objeto del Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 2006, constituyen la herramienta más útil para silenciar la expresión de un gen y sus posibles aplicaciones terapéuticas han despertado un enorme interés. Estos compuestos son ácidos nucleicos de doble cadena con 21 a 23 nucleótidos capaces de ensamblarse intracelularmente con un complejo multiproteico que posee una actividad que desune las dos cadenas de moléculas de ARN y otra que hidroliza la cadena homóloga de m-ARN objetivo. Uno de estos siARN es el llamado siARN-027 que actúa frente al receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por lo que corta la activación de la angiogénesis patológica iniciada por el factor de crecimiento.

Según los expertos deberán pasar al menos cinco años para que podamos beneficiarnos de los primeros tratamientos basados en siARN, ya que todavía deben soslayarse algunas dificultades como el desarrollo de formas farmacéuticas de aplicación sistémica que aseguren el transporte y la liberación del agente terapéutico en el lugar de acción. En este sentido la firma holandesa Synvolux Therapeutics comercializa un nanovehículo a base de un polímero catiónico y el fosfolípido DOPE para es-

tudios de transfección de siARN en diversas líneas celulares. Igualmente se han desarrollado nanopartículas constituidas por un núcleo de hidroxapatita, que condensa el siARN, y un polímero poliaspártico el cual lleva cadenas de PEG que se sitúan en la superficie de la nanopartícula. El agente terapéutico es liberado de forma selectiva en el citoplasma celular debido a que la concentración de ión calcio en este compartimento es 20.000 veces menor que en el fluido extracelular.

Uno de los problemas clave en el tratamiento del cáncer es la detección temprana del mismo ya que, a menudo se detecta en sus fases más posteriores cuando ya ha comprometido a uno o más sistemas vitales del órgano y se ha extendido a través del cuerpo. Por ello los métodos de diagnóstico temprano del cáncer, como los agentes de contraste vectorizados o las nuevas tecnologías de radiodiagnóstico, son de suma importancia y constituyen un área activa de investigación, ya que el diagnóstico y el estado exacto del proceso son clave para el diseño de un plan de tratamiento.

Con la llegada de los microarrays la investigación farmacogenómica ha entrado en un alto nivel de sofisticación, ya que permite recolectar patrones de expresión de tumores, en una muestra individual de sangre o una pequeña biopsia de tejido, y pronosticar la respuesta del paciente a un tratamiento quimioterápico o radiación. Como dice el Dr. F. Collins, de la Academia Americana de Médicos de Familia, "en un futuro próximo el médico, antes de realizar una prescripción, querrá conocer el perfil genético del paciente para poder identificar aquellos que puedan presentar una baja o nula respuesta".

Una temprana detección, una elección del tratamiento basado en la investigación farmacogenómica, nuevos fármacos y formulaciones vectorizadas de los mismos son los retos establecidos para conseguir una aplicación personalizada a cada paciente con cáncer, ya que el camino está abierto a todas estas posibilidades.

Mi querido amigo y compañero, dentro de unos momentos vas a recibir la medalla y el diploma que te acreditan como Académico de Número de esta Corporación; es pues hora de proclamar la excelente adquisición que hoy celebra esta Real Academia con la incorporación en su seno del Prof. Dr. Jiménez Torres así como felicitarle por el excelente discurso de ingreso, el cual no es más que el reflejo de una larga trayectoria profesional que deseamos que continúe desarrollándose en esta institución.

## **Bibliografía (Discurso de contestación)**\_\_\_\_\_

- Ferrari M.: Cancer Nanotechnology: opportunities and challenges (2005). *Nat. Rev. Cancer.* 5; (3); 161-171.
- Imai K., Takaoka A.: (2006) Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 6 (9); 714-727.
- Nobs L., Buchegger F., Gurny R. Allemann E.: (2004) Current methods for attaching targeting ligands to liposomes and nanoparticles. *J. Pharm Sci.* 93; 1980-1992.
- Santulli-Marotto S., Nair SK., Rusconi C., Sullenger B., Gilboa E.: (2003) Multivalent RNA aptamers that inhibit CTLA-4 and enhance tumor immunity. *Cancer Res.* 63; 7483-7489.
- Farokhzad OC., Jon SY., Khadelmhosseini A., Thanh-Nga TT., LaVan DR., Langer R. (2004): Nanoparticle- aptamer bioconjugates: a new approach for targeting prostate cancer cells. *Cancer Res.* 7668-7672.
- Xiong X.B., Huang Y., Lu WL, Zhang X., Zhang H., Nagai T., Zhang G: Intracellular delivery of doxorubicin with RGD modified sterically stabilized liposomes for an improved antitumor efficacy: in vitro and in vivo (2005). *J. Pharm. Sci.* 94; 1782-1793.
- Farokhzad O., Cheng J., Teply BA., Sherifi I., Sangyong J, Kantoff P.W., Richie JP, Langer R.: Targeted nanoparticle-aptamer bioconjugates for cancer chemotherapy in vivo (2006). *Proc Natl Acad Sci USA.* 103 (16); 6315-6320.
- Sinha R., Kim G.J., Nie S., Shin D.M.: Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery (2006). *Molecular Cancer Therapeutics*- 5; 1909-1917.
- Peng Z.: Current status of Gendicine in China: Recombinant human Ad-p53 agent for treatment of cancers (2005). *Human Gene Therapy.* 16; 1017-1027.
- Vicent M.J., Duncan R.: Polymer conjugates: nanosized medicines for treating cancer (2006). *TRENDS in Biotechnology.* 24; 39-47.
- www. Symvolux. com
- Farokhzad O.C., Langer R.: Nanomedicine: Developing smarter therapeutic and diagnostic modalities (2006). *Adv. Drug Del. Rev.* 58; 1456-1459.