



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Tesis Doctoral

**Selección de dosis en el desarrollo de fármacos para el tratamiento del
cáncer en pacientes con insuficiencia renal y hepática**

Tesis para optar al grado de doctor en farmacología

Analía B. Azaro Pedrazzoli

2020

Directores

Dr. Jordi Rodón Ahnert

Dra. Marta Valle Cano

Tutor

Dra. Marta Valle Cano

Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología
Universitat Autònoma de Barcelona



Analía B. Azaro Pedrazzoli

**Jordi
Rodon** Digitally signed
by Jordi Rodon
Date: 2020.11.10
08:42:25 -06'00'

Dr. Jordi Rodón Ahnert

**Marta
Valle** Digitally signed by Marta Valle
DN: cn=Marta Valle, o=Institut de
Recerca de l'Hospital de la Santa
Creu i Sant Pau, ou,
email=mvallec@santpau.cat, c=ES
Date: 2020.11.12 18:04:28 +01'00'

Dra. Marta Valle Cano

“Todos pueden superar sus circunstancias y alcanzar el éxito si tienen dedicación y pasión por lo que hacen”.

Nelson Mandela

*A mis hermanos Silvana, Andrea, Carla y Adrián.
A mis sobrinos Nicolás, Ezequiel, Abril, Joaquín, Lilen y Lautaro.*

Agradecimientos

Deseo expresar en estas palabras el profundo y más sincero agradecimiento a todas las personas que durante mi vida profesional y personal han marcado la trayectoria que he seguido para llegar hasta aquí y que de un modo u otro me han ayudado a crecer y han influido en cada una de mis decisiones.

De mis primeros años de formación, quiero mencionar al Dr. Emilio Batagelj que despertó mi curiosidad por la oncología, me acompañó y ayudó en la enfermedad de mi madre y me inculcó una formación integral del paciente con cáncer. Al Dr. Manel Barbanoj, que hoy no está con nosotros, quien ha marcado mis primeros pasos en la farmacología clínica y me ha conducido, estimulado, corregido e incentivado en la investigación de fármacos. Al Dr. Javier Cortés, Dra. Meritxell Bellet, Dr. Emiliano Calvo, Dr. Jean-Charles Soria por haber confiado en este oncólogo argentino y haberlo transformado en un investigador clínico. Al Dr. Tabernerero por la confianza depositada.

A mis padres, que hoy no están entre nosotros, por haberme dado el ejemplo de amar, haberme educado en la responsabilidad y libertad y haberme dado los principios para que me formara como persona y profesional. A mis hermanos, que me acompañaron en este camino con su amor y entendimiento y de los que aprendí el orgullo que tienen por el médico e investigador clínico que soy. A mis amigos, que me han incentivado y dado soporte en los momentos difíciles de mi vida para que continúe en el camino de la investigación clínica.

A todos los médicos adjuntos del Servicio de Farmacología Clínica y Oncología Médica del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Le quiero dar las gracias especialmente al Dr. Agustí Barnadas, Dr. Antonio Lopez-Pousa, Dr. Ignasi Gich y Dra. Rosa Antonijoan que han confiado en mí.

A todos los médicos adjuntos del Servicio de Oncología Médica del Hospital Vall d'Hebron. Le quiero dar las gracias especialmente a la Dra Judith Balmaña y Dra. Cristina Saura que han confiado en mí y me han incentivado en la investigación clínica.

A todos los investigadores y técnicos de los diferentes laboratorios de VHIO. Especialmente a la Dra. Ana Vivancos, Dr. Paolo Nuciforo y Dra. Violeta Serra con los que he tenido la suerte de haber podido contar con la ayuda en diferentes proyectos y publicaciones

Quisiera agradecer por igual mis directores. A Jordi Rodón le quiero dar las gracias particularmente por darme esta oportunidad y la confianza depositada en mí. Por haber sido mi mentor y enseñarme que se puede ser investigador y médico. Por su inmensa capacidad docente. Por haberme inculcado su rigurosidad y paciencia. Por estar siempre presente con una respuesta. Muchas gracias! A Marta Valle le quiero dar las gracias por haber sido mi tutora y mentor. Por haberme incentivado en la investigación de fármacos y por la confianza depositada en mí. Por haberme inculcado la meticulosidad y rigurosidad de la investigación clínica. Por habeme guiado en los primeros pasos de mi doctorando. Muchas gracias!

Un especial agradecimiento a todos los pacientes y familias que depositan en cada uno de nosotros su confianza. Gracias a su altruismo, esfuerzo, generosidad y valentía la investigación clínica es posible y avanza

Lista de abreviaturas utilizadas

a:	años
ABC:	ATP-Binding Cassette
ABCB1:	ATP-binding cassette subfamily B member 1
ABCC10:	ATP binding subfamily C member 10
ADME:	absorción, distribución, metabolismo y eliminación
ADN:	ácido desoxirribunucleico
α 1-GPA:	α 1-glicoproteína ácida
ALT:	alanina aminotransferasa
ANC:	análisis no compartimental
ARN:	ácido ribonucleico
AST:	aspartato aminotransferasa
ATP:	adenosine triphosphate
AUC:	area under the curve
BCRP:	breast cancer resistance protein
BSA:	body surface area
BSEP:	bile salt export pump
BT:	bilirrubina total
C:	concentración
C20:	cabazitaxel 20mg/m ²
C25:	cabazitaxel 25mg/m ²
C-G:	fórmula de Cockcroft–Gault
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CL:	aclaramiento
CL _{CR}	aclaramiento de creatinina
CL _H :	aclaramiento hepático
CL _{int} :	aclaramiento hepático intrínseco
C _{max} :	concentración plasmática máxima
CL _{NR} :	aclaramiento no renal
CL _R	aclaramiento renal
CL/BSA:	aclaramiento normalizado a body surface area
C-P:	clasificación de Child-Pugh
⁵¹ Cr-EDTA	radioactive chromium complexed with ethylene diamine tetracetic acid
CL _{NR} :	aclaramiento no renal
CYP450:	citocromo P450
CYP1A2:	citocromo P450 1A2
CYP2B6:	citocromo P450 2B6
CYP2C8:	citocromo P450 2C8
CYP2C9:	citocromo P450 2C9
CYP2C18:	citocromo P450 2C18
CYP3A4:	citocromo P450 3A4

D75:	docetaxel 75mg/m ²
DLP:	doxorubicina liposomal pegilada
DMT:	dosis máxima tolerada.
99mDTPA:	technetium 99m diethylene-triethine-pentaacetate
eCL _{CR}	aclaramiento de creatinina estimado
eFG:	filtrado glomerular estimado
EH:	extracción hepática
EHC:	enfermedad hepática crónica
EMA:	European Medicines Agency
E _{max} :	efecto máximo
ERC:	enfermedad renal crónica
FA:	fosfatasa alcalina
FADD:	Fas-associated protein with death domain
FcRn:	neonatal Fc receptor
FDA:	Food and Drug Administration
f _e :	fracción de la dosis intravenosa excretada
FG:	filtrado glomerular
Fu:	fármaco no unido a proteínas
G-CSF:	granulocyte colony-stimulating factor
G1:	gap 1
G2:	gap 2
G3:	grado 3
G4:	grado 4
HNSTD:	highest non-severely toxic dose
h:	horas
IC50:	half maximal inhibitory concentration
ICG:	indocyanine green
IH:	insuficiencia hepática
IL-1:	interleucina 1
IL-6:	interleucina 6
IL10:	interleucina 10
IL12:	interleucina 12
INR:	international normalized ratio
IR:	insuficiencia renal
IRA:	insuficiencia renal aguda
IRC:	insuficiencia renal crónica
i.v.:	intravenoso
KDIGO:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LSN:	límite superior normal
M:	mitosis
M1:	macrófagos tipo 1
M2:	macrófagos tipo 2
MATE:	multidrug and toxin extrusión 1
MDR1:	multidrug resistance 1

MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
MDSC:	myeloid-derived suppressor cell
MELD:	Model for End Stage Liver Disease
mFG:	filtrado glomerular medido
MRP:	multidrug resistance-associated protein
MRP1:	multidrug resistance-associated protein 1
MRP7:	multidrug resistance-associated protein 7
MRP2:	multidrug resistance-associated protein 2
MRP3:	multidrug resistance-associated protein 3
mSG:	mediana de supervivencia global
mSLP:	mediana de supervivencia libre de progresión
NAT:	N-acetiltransferasa
NCI-ODWG:	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
NER:	nucleotide excision repair
NKF-KDOQI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NTCP:	sodium/taurocholate cotransporting polypeptide
OCT1:	organic cation transporter 1
OATP:	organic anion-transporting polypeptide
OATP1B2:	organic anion-transporting polypeptide 1b2
OATP1B1:	organic anion-transporting polypeptide 1b1
OATP1B3:	organic anion-transporting polypeptide 1b3
OATP2B1:	organic anion-transporting polypeptide 2b1
PEPT1:	peptide transporter 1
PEPT2:	peptide transporter 2
p. ej.:	por ejemplo
P-gp:	P glycoprotein
QH:	flujo sanguíneo hepático
S:	fase S
SC:	superficie corporal
SG:	supervivencia global
SLC:	solute carrier
SLE:	supervivencia libre de enfermedad
S _{CR} :	creatinina sérica
SSC:	somatic cell score
STD ₁₀ :	severely toxic dose in 10% of rodents
t _{1/2} :	semivida de eliminación
TAM:	tumor associated macrophages
TEAEs:	treatment-emergent adverse events
TIPS:	transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TLD:	toxicidad limitante de dosis
TNF:	tumor necrosis factor
TRAIL-Rs:	tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand receptors
U _{CR} :	concentración de creatinina en orina
UGT:	uridina-difosfato-glucuronosiltransferasas

V:	flujo de orina en mililitros por minuto
Vd:	volumen aparente de distribución
V _{EE} :	volumen aparente de distribución en estado estacionario
VIH:	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VO:	vía oral
vs:	versus
V _{ur}	volumen de orina

INDICE

1. Introducción	16
1.1 Disfunción de órganos en pacientes con cáncer	16
1.2 Insuficiencia renal	18
1.2.1 Definición	18
1.2.2. Prevalencia de la insuficiencia renal en la población general	19
1.2.3. Prevalencia y causas de insuficiencia renal en pacientes con cáncer	21
1.2.4. Medidas de la función renal	24
1.2.5 Ecuaciones estimativas del filtrado glomerular	27
1.2.6 Clasificación de insuficiencia renal	30
1.3 Impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de los medicamentos	33
1.4 Fármacos antineoplásicos e insuficiencia renal	39
1.5 Insuficiencia Hepática	42
1.5.1 Definición	42
1.5.2 Prevalencia de la insuficiencia hepática en la población general	43
1.5.3 Prevalencia y causas de insuficiencia hepática en pacientes con cáncer	44
1.5.4 Medidas de la función hepática	47
1.5.5 Clasificación de la insuficiencia hepática	50
1.6 Impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de los fármacos	57
1.7. Manejo de fármacos antineoplásicos en insuficiencia hepática	62
1.8. Diseños de estudios clínicos en disfunción de órganos	64
1.9. Farmacología de cabazitaxel	76
1.9.1 Categorización y formulación química	76
1.9.3 Farmacocinética	79
1.9.4 Actividad antitumoral y eficacia clínica	83
1.9.5 Toxicidad	85
1.10 Farmacología de trabectedina	89
1.10.1 Categorización y formulación química	89
1.10.2 Mecanismo de acción	90
1.10.3 Farmacocinética	94
1.10.4 Actividad antitumoral y eficacia clínica	97
1.10.5 Toxicidad	97
2. Justificación del estudio	102
3. Hipótesis	105
4-Objetivos	107
5. Resultados	108
Estudio 1: "A phase I pharmacokinetic and safety study of cabazitaxel in adult cancer patients with normal and impaired renal function".	108
Estudio 2: "An Open-Label, Multicenter, Pharmacokinetic Study of Trabectedin in Subjects with Advanced Malignancies and Hepatic Dysfunction"	122
6. Discusión	123

<i>6.1 Efecto de la IR e IH en la farmacocinética del cabazitaxel y trabectedina.....</i>	<i>124</i>
<i>6.2 Efecto de la IR e IH en la farmacodinamia del cabazitaxel y trabectedina.....</i>	<i>137</i>
<i>6.3 Metodología utilizada y su relevancia en la población con disfunción de órganos.....</i>	<i>148</i>
6- Limitaciones del estudio.....	156
7. Conclusiones.....	158
8- Direcciones futuras.....	159
9. Bibliografía.....	161

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorías de la ERC de la clasificación de la organización KDIGO.

Tabla 2. Factores de riesgo de la ERC en la población general.

Tabla 3. Fármacos antineoplásicos que causan IR y se han asociado a un patrón de daño renal específico.

Tabla 4. Orden según precisión y conveniencia de los distintos marcadores exógenos y endógenos usados para la cuantificación del FG.

Tabla 5. Ecuaciones de estimación del FG de uso en la práctica clínica y en los estudios clínicos.

Tabla 6. Comparación de las categorías del FG de los estadios de IR de las diferentes clasificaciones de IR.

Tabla 7. Posibles mecanismos mediante los cuales la IR afecta los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 8: Hepatotoxicidad e IH asociada a algunos fármacos antineoplásicos.

Tabla 9. Comparación de las clasificaciones de Child-Pugh y MELD.

Tabla 10. Comparación de la precisión y exactitud de la clasificación de Child-Pugh y MELD como marcador pronóstico en los pacientes TIPS, cirrosis y EHC.

Tabla 11: Clasificación de la función hepática según la clasificación del NCI-ODWG y la clasificación de Child-Pugh.

Tabla 12. Diseños de estudios clínicos en pacientes con IR y/o IH.

Tabla 13. Estudios clínicos dirigidos a diferentes poblaciones con cáncer e IR y que usaron diferentes métodos de medición y estimación de la función renal y muestran diferentes escenarios basados en los resultados

Tabla 14. Estudios clínicos fase 1 de fármacos antineoplásicos en pacientes con IH.

Tabla 15. Situaciones en las que hay necesidad de realizar un estudio clínico de un fármaco en una población con IR y en las que dicho estudio puede no realizarse siguiendo las guías de estudios clínicos.

Tabla 16. Situaciones en las que hay necesidad de realizar un estudio clínico de un fármaco en una población con IH y en las que dicho estudio puede no realizarse siguiendo las guías de estudios clínicos.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura química del cabazitaxel

Figura 2: Estructura química de la trabectedina

1. Introducción

1.1 Disfunción de órganos en pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer frecuentemente presentan disfunción de órganos que se puede atribuir a diferentes causas entre las cuales se incluye el propio cáncer. Las células cancerígenas potencialmente pueden infiltrar los órganos por contigüidad y/o presentar diseminación a distancia. Por consiguiente, los diferentes órganos y sistemas se verán afectados produciendo disfunción de uno o varios órganos (pulmón, hígado, ganglios linfáticos, hueso, riñón, sistema nervioso central y otros) (*Finkel KW., et al 2007; Alpers CE., et al 1986; Yang B., et al 2012; Burstein DM., et al 1993; Field KM., et al 2008; Harrison H., et al 1981; Suzuki A., et al 1993*). Sin embargo, la disfunción renal y la disfunción hepática constituyen la disfunción de órganos clínicamente más relevantes desde el punto de vista terapéutico debido a que el riñón y el hígado son los dos órganos responsables de la eliminación de los fármacos. En consecuencia, la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática afectarán los procesos farmacocinéticos de los fármacos antineoplásicos con un posible efecto en la farmacodinamia en términos de seguridad y eficacia (*Zhang Y., et al 2009; Verbeeck RK., et al 2008; Verbeeck RK., et al 2009*). Debe tenerse en cuenta que en este caso los pacientes con cáncer e insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática constituyen un reto en oncología. Principalmente, porque los fármacos antineoplásicos son, en general, metabolizados por el hígado y eliminados por el riñón, y pueden requerir un ajuste de dosis para evitar una exposición elevada a los fármacos que se traduzca en toxicidad evitable. Además, estos pacientes se encuentran en una situación desventajosa en cuanto a las oportunidades para recibir el tratamiento antineoplásico indicado porque algunos fármacos aprobados no han sido estudiados en pacientes con disfunción de órganos. Por consiguiente, en este contexto no hay datos disponibles de farmacocinética,

seguridad y tampoco dosis recomendada para esta población. Por otro lado, estos pacientes tampoco pueden ser tratados con nuevos fármacos antineoplásicos en el marco de un ensayo clínico porque están excluidos de los mismos por no presentar una función hematológica, renal y hepática normal (*Malik L., et al 2014*). Por lo tanto, es muy importante la puesta en marcha de estudios clínicos en pacientes con cáncer e insuficiencia renal y/o hepática independientemente de que el fármaco esté comercializado o no.

A pesar que los ensayos clínicos fase 1 de disfunción de órganos se llevan a cabo tanto en la etapa temprana como en la tardía del desarrollo de fármacos, existen situaciones en las cuales ciertos fármacos se han aprobado sin datos de farmacocinética y seguridad en pacientes con disfunción de órganos. En este marco, es necesario la realización de estudios en pacientes con cáncer y disfunción de órganos posteriores al registro de dichos fármacos para poder ofrecer el tratamiento específico a este subgrupo de pacientes. Tanto cabazitaxel como trabectedina son ejemplos de fármacos antineoplásicos aprobados para el tratamiento del cáncer que no tenían datos de farmacocinética y seguridad en pacientes con insuficiencia renal y hepática antes del inicio de este trabajo de tesis. Además, el análisis farmacocinético poblacional de cada fármaco no pudo dar la información suficiente para recomendar el uso de cabazitaxel y trabectedina en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática respectivamente. En este contexto, la necesidad de estudios clínicos de cabazitaxel y trabectedina en pacientes con disfunción de órganos es una necesidad en la práctica clínica y justifica la realización de este trabajo de tesis.

1.2 Insuficiencia renal

1.2.1 Definición

La insuficiencia renal (IR) se ha asociado generalmente a una disminución de la tasa de filtración glomerular (FG). En el caso de la insuficiencia renal crónica (IRC), la tasa de disminución del FG es irreversible y se vincula con la enfermedad renal crónica (ERC), que se define como la alteración de la estructura o de la función del riñón que produce una disminución de la función del mismo con una tasa de FG menor de 60mL/min por 1,73m², en presencia o no de otros dos marcadores del daño renal (albuminuria, sedimento de orina patológico, alteración de los electrolitos debido a la afectación del túbulo renal, alteración histológica o historia de trasplante renal) de más de 3 meses de duración (*Webster A., et al 2017*). Por el contrario, la insuficiencia renal aguda (IRA) se define como la caída rápida de la tasa de FG que se manifiesta clínicamente por el aumento abrupto y sostenido de los niveles plasmáticos de la creatinina y urea. Por lo general, este tipo de fallo renal se asocia con una alteración de la homeostasis del agua y electrolitos (*Hilton R. 2011*). La IRA se puede resolver total o parcialmente o progresar a la etapa terminal de IRC (*Van Biesen W., et al 2006*).

La gravedad de la ERC se clasifica según el grado del deterioro de la función del riñón en función del FG. En la tabla 1 se presentan todas las categorías de la ERC establecidas por la organización KDIGO (KDIGO, del inglés Kidney Disease Improving Global Outcomes) (*KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*). Es importante destacar que el marcador del daño renal que se usa principalmente en la práctica clínica, en los estudios clínicos en general y específicamente en oncología es la tasa del FG. Los pacientes con una tasa de FG menor de 15mL/min por 1,73m² (categoría G5 de la clasificación KDIGO) pueden ser tratados farmacológicamente o

mediante terapia de reemplazo renal (trasplante renal o diálisis). El tipo de tratamiento condicionará el comportamiento cinético de los fármacos (*Webster A., et al 2017*).

Tabla 1. Categorías de la ERC de la clasificación de la organización KDIGO (*KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*).

Categorías	FG (mL/min/1.73m ²)	
G1	≥90	Normal
G2	60–89	Levemente disminuida*
G3a	45–59	Leve a moderadamente disminuida
G3b	30–44	Moderada a gravemente disminuida
G4	15–29	Gravemente disminuida
G5	<15	Fallo renal

*de consideración en adultos jóvenes. FG: filtrado glomerular

1.2.2. Prevalencia de la insuficiencia renal en la población general

Se ha estimado que la prevalencia global de la ERC asociada a algún grado de disfunción renal es alta y afecta aproximadamente del 11 al 15% de la población general. La mayoría de los casos con ERC estimados se encuentran en el estadio 3 de la ERC según los criterios de la NKF-KDOQI (NKF-KDOQI, del inglés Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) (*Jha V., et al 2013; Coresh J., et al 2007; Hill NR., et al 2016*).

La edad, el sexo y la ubicación demográfica constituyen factores de riesgo pre-existentes comunes a la población general que parece tener alguna relación con la prevalencia de la ERC y en consecuencia con la IRC (*Hill NR., et al 2016*). El deterioro de la función renal acelerado fue asociado con la edad y con un aumento de la prevalencia de la

ERC de un 35-41% aproximadamente en los estadios 2 a 5 de la ERC en los pacientes del percentil 70 (*Van Pottelbergh G., et al 2012; O'Callagan CA., et al 2011; Coresh J., et al 2007; Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. 2015; Hill NR., et al 2016*). En cuanto al sexo, la ERC es más frecuente en mujeres que en hombres (*Hill NR., et al 2016*) y progresa en las mujeres a un ritmo más lento que la ERC en hombres (*Neugarten J., et al 2000; Eriksen BO., et al 2006; Carrero JJ. 2010*). Con respecto a la distribución geográfica Europa, Estados Unidos, Australia y Canadá tienen una prevalencia más alta de ERC que los países menos desarrollados (*Hill NR., et al 2016; Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. 2015*) aunque la previsión a futuro es que la prevalencia de ERC aumente también en los países en vías de desarrollo ya que su población anciana también se incrementará (*Boutayeb A. 2006*).

Las características del paciente, de la fisiología del riñón y del tratamiento farmacológico que reciban los pacientes pueden condicionar la aparición de ERC con un deterioro crónico de la función que conlleva al estado de IRC. En la tabla 2 se detallan los factores de riesgo asociados a cada uno de ellos (*Perazella MA. 2009; Rosner M., et al 2017*).

Tabla 2. Factores de riesgo de la ERC en la población general.

Factores de riesgo específicos del paciente	<p>Edad (>65 a), sexo femenino</p> <p>Hipertensión arterial, aterosclerosis, isquemia, vasculitis, microangiopatía trombótica, diabetes mellitus, obesidad, hospitalización.</p> <p>Síndrome nefrótico, riñón poliquístico, glomerulonefritis.</p> <p>Enfermedad tubular renal: síndrome de Fanconi, diabetes nefrogénica insípida.</p> <p>Cirrosis, ictericia obstructiva, infección por VIH, hepatitis B y C.</p> <p>Depleción de volumen intravascular (vómitos, diarrea, ascitis).</p> <p>Aumento de la reabsorción tubular proximal. Flujo distal tubular alterado</p> <p>Hipokalemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia. Ph urinario alcalino o ácido.</p> <p>Expresión de genes relacionados con inmunidad: MYH9, APOL1.</p> <p>Mutaciones genes del sistema citocromo P450 hepático y renal y transportadores.</p>	<p><i>Samuels J., et al 2011.</i></p> <p><i>Janssen-Heijnen ML., et al 2007.</i></p> <p><i>Fox CS., et al 2004.</i></p> <p><i>Gansevoort RT., et al 2013.</i></p> <p><i>Go AS., et al 2004.</i></p> <p><i>Lameire N. 2014.</i></p> <p><i>Jha V., et al 2013.</i></p> <p><i>Rosner M., et al 2017.</i></p> <p><i>Finkel KW., et al 2007.</i></p>
Factores de riesgo específicos del riñón	<p>Alto flujo sanguíneo (20-25% del flujo cardíaco).</p> <p>Elevada concentración de toxinas en región medular e intersticio.</p> <p>Biotransformación de sustancias a reactivos.</p> <p>Alta tasa de metabolismo en células tubulares (Asa de Henle).</p> <p>Entrada de toxinas en células proximales y secreción apical.</p> <p>Transporte basolateral.</p>	<p><i>Perazella MA. 2009.</i></p>
Factores de riesgo específicos del fármaco	<p>Prolongados periodos de dosificación y exposición a toxinas.</p> <p>Efectos nefrotóxicos directos del fármaco y/o combinación de fármacos.</p> <p>Competencia entre toxinas endógenas y exógenas por transportadores.</p> <p>Fármaco y metabolitos insolubles con precipitación intratubular (cristales).</p>	<p><i>Lameire N. 2014.</i></p> <p><i>Rosner M., et al 2017.</i></p> <p><i>Perazella MA., et al 2010.</i></p>

a: años; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

1.2.3. Prevalencia y causas de insuficiencia renal en pacientes con cáncer

Se conoce que la prevalencia global del cáncer es de aproximadamente 18.1 millones de casos nuevos en 2018 y se estima que aumente a 29,5 millones aproximadamente en 2040 (*International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory*).

Desde mediados de los años '70 se ha publicado un aumento en la incidencia de cáncer en los pacientes con ERC en etapa terminal, y una mayor incidencia de cáncer de urotelio

en los pacientes candidatos al reemplazo renal asociado a una función renal muy disminuida. Aunque los datos fueron inciertos en aquellos pacientes en la etapa temprana de la IR (*Sutherland GA., et al 1977; Vajdic CM., et al 2006; Cengiz K., 2002; Christensson A., et al 2013; Lowrance W., et al 2014*).

Estudios recientes han descrito una mayor prevalencia de la IRC en los pacientes con cáncer versus (vs) la población general con tasas del 27-33% vs 11-15% respectivamente (*Dogan E., et al 2005; Launay-Vacher V., et al 2004*), así como en los pacientes hospitalizados con tasas de IRA del 12% vs 5,4% (*Salahudeen AK., et al 2013; Selby NM., et al 2012; Rosner M., et al 2017*). Si bien la IRA sugiere una relación con el desarrollo posterior de la ERC y por tanto de la IRC, los estudios mencionados no han dado información en este aspecto (*Mehta RL., et al 2007*).

Esta mayor prevalencia tanto de IRC como de IRA en pacientes con cáncer puede ser debida a que el propio tumor puede afectar la función renal. Esta afectación variará dependiendo del origen del tumor primario, la localización de la recaída tumoral, la presencia o no de síndrome paraneoplásico con afectación de la función renal, nefrotoxicidad de los tratamientos previos incluyendo los bifosfonatos y exposición repetida a los agentes de radiocontraste (*Launay-Vacher V., et al 2007; Janus N., et al 2010*).

No está claro si el tipo de tumores sólidos puede influir en la prevalencia del deterioro de la función renal. Así mientras los estudios IRMA-1 y BIRMA mostraron una mayor prevalencia del deterioro de la función renal en el cáncer de mama, colorrectal, pulmón, ovario y próstata (*Launay-Vacher V., et al 2007; Launay-Vacher V., et al 2010*), Dorgan y colaboradores no mostraron que la prevalencia de la IR es mayor en pacientes con tumores específicos (*Dogan E., et al 2005*). Sin embargo, Finkel y colaboradores informaron que la prevalencia de IR es mayor en pacientes con tumores de origen hematológico que en pacientes con cáncer de origen no hematológico (50% de los pacientes con mieloma múltiple y 50% de los pacientes con tumores hematológicos sometidos a trasplante de médula ósea tienen algún grado de IR, 60-90% pacientes con leucemia presentaron

infiltración renal) (*Finkel KW., et al 2007*). Aunque el estudio anterior de Dogan E. y colaboradores no encontró una asociación entre el deterioro de la función renal y el tipo de cáncer a pesar de haber incluido los tumores hematológicos (*Dogan E., et al 2005*).

Las causas por las que el cáncer puede afectar directa o indirectamente la función renal y aumentar la susceptibilidad de los riñones al daño incluyen: (i) la posible presencia de una obstrucción de la vía urinaria por infiltración tumoral por contigüidad o compresión extrínseca del sistema excretor por el tumor que desencadena una nefropatía obstructiva con deterioro de la función renal (*Finkel KW., et al 2007*); (ii) el desarrollo de glomerulopatías secundarias al cáncer (*Finkel KW., et al 2007; Alpers CE., et al 1986*); (iii) la aparición de IRA por infiltración renal linfomatosa en los linfomas y leucemias (*Manning EC., et al 1996; Humphreys BD., et al 2005; Finkel KW., et al 2007*); (iv) diferentes entidades clínicas vinculadas con el cáncer como la trombosis de la vena renal, microangiopatías, coagulación intravascular diseminada o síndrome de lisis tumoral y glomerulopatías paraneoplásicas (*Finkel KW., et al 2007; Yang B., et al 2012; Burstein DM., et al 1993*).

Además del propio cáncer, el tratamiento farmacológico que reciben los pacientes puede ser causa de aumento de prevalencia de la IR. Actualmente algunos esquemas de tratamiento contra el cáncer incluyen fármacos antineoplásicos potencialmente nefrotóxicos, o bien fármacos que generan metabolitos tóxicos que se eliminan por el riñón (*Sahni V., et al 2009; Choudhury D., et al 2006; Lameire N. 2014; Perazella MA. 2012; Perazella MA. 2009*). Aunque la IRA secundaria a un fármaco es potencialmente reversible el deterioro de la función renal producida por ciertos agentes antineoplásicos puede evolucionar a una IRC asociada a diferentes patrones de daño renal (tabla 3) (*Sahni V., et al 2009; Choudhury D., et al 2006*).

Tabla 3. Fármacos antineoplásicos que causan IR y se han asociado a un patrón de daño renal específico.

Fármacos antineoplásicos	Daño renal	Referencias
Antiangiogénicos: bevacizumab, inhibidores tirosina quinasa. Gemcitabina, cisplatino, mitomicina C.	Daño agudo: síndrome de fuga capilar. Microangiopatía trombótica.	<i>Avarbock AB., et al 2008; Sahni V., et al 2009; Eremina V., et al 2008; Markowitz GS., et al 2001.</i>
Pamidronato, antiangiogénicos, zoledronato, gefitinib.	Enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal.	<i>Stokes MB., et al 2008; Usui J., et al 2014; Markowitz GS., et al 2001; Kumasaka R., et al 2004; Sahni V., et al 2009.</i>
Platinos, ifosfamida, zoledronato, pentostatin mitramicina, imatinib, diazoquina, pemetrexed, azacitidina, mTor inhibidores, vemurafenib, dabrafenib, crizotinib, panitumumab, cetuximab, ciclofosfamida, vincristina, sorafenib, sunitinib, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab.	Necrosis tubular aguda. Tubulopatías: síndrome de Fanconi, pérdida de sales, diabetes nefrogénica insípida, síndrome de antidiuresis inapropiada, depósito de cristales. Nefropatías: nefritis aguda intersticial, depósito de cristales.	<i>Glezerman IG., et al 2011; Markowitz GS., et al 2003; Sahni V., et al 2009; Izzedine H., et al 2013; Wanchoo R. 2016; Izzedine H. 2016; Ciarimboli G., et al 2005; Zmlauski-Tucker MJ., et al 1994; Ciarimboli G., et al 2011; Dietrich A., et al 2010; Schrag D., et al 2005; Muallem S., et al 2007; Van Cutsem E., et al 2007; Fung E., et al 2016; Bressler RB., et al 1985; Cutting H. 1971; Azar I., et al 2017; Perazella 2012; Izzedine H., et al 2014; Rosner M., et al 2017; Cortazar FB., et al 2016; Shirali AC., et al 2016; Widemann BC., et al 2006.</i>

1.2.4. Medidas de la función renal

La tasa de FG es la medida de la función renal más ampliamente aceptada. Representa el volumen de plasma ultrafiltrado por la nefrona por unidad de tiempo durante el proceso de producción de la orina (*Schwartz GJ., et al 2007; Koopman MG., et al 1989*). La tasa del FG disminuye con la edad, pero se desconoce si la secreción y reabsorción tubular se ven también disminuidas con la edad.

La determinación del FG se puede realizar de manera indirecta o directa mediante el uso de sustancias endógenas o exógenas (*Schwartz GJ., et al 2007; Brien TG., et al 1969; Gaspari F., et al 1998; Hon YY. 2016; Levey AS., et al 1993; Perrone RD., et al 1990; Stevens LA., et al 2006; Uchida K., et al 2002; Sjöström P. 2005*).

Clínicamente el FG se puede calcular de forma directa si se conoce la tasa de excreción de la sustancia “filtrada libremente” y su concentración en plasma utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa de FG} = \frac{\text{Tasa de excreción}}{C}$$

En la cual, la tasa de excreción (p. ej. mg/min) es el producto del volumen de orina (V_{ur}) por unidad de tiempo y la concentración del soluto en la orina (C) representa la C en el punto medio del intervalo de recolección de orina (*Matzke GR., et al 2006*).

Para poder realizar el cálculo de la tasa de FG de forma indirecta se precisa de sustancias exógenas o endógenas que deben reunir las características de un marcador de filtración ideal. Un marcador ideal es aquella sustancia que se filtra libremente por el glomérulo, no se reabsorbe, ni se secreta activamente por los túbulos renales, no se metaboliza, no se une a proteínas, no tiene ningún efecto sobre la filtración, no es tóxica, se puede administrar a la dosis necesaria y se puede cuantificar en plasma y en orina. Teniendo en cuenta estas características, la prueba estándar de excelencia es mediante el uso de una sustancia exógena como marcador de FG (p. ej. inulina, o isótopos radioactivos: $^{51}\text{Cr-EDTA}$, { $^{51}\text{Cr-EDTA}$, del inglés radioactive chromium complexed with ethylene diamine tetracetic acid}, $^{99\text{m}}\text{DTPA}$ { $^{99\text{m}}\text{DTPA}$, del inglés technetium 99m diethylene-triethylene-pentaacetate}, ^{125}I -iotomalato, iohexol) (*Brien TG., et al 1969; Gaspari F., et al 1998; Perrone RD., et al 1990; Hon YY. 2016*). Los marcadores radiactivos, isótopos radioactivos, presentan baja variabilidad, buena precisión y son relativamente más prácticos que los

marcadores no radiactivos (*Levey AS., et al 1993; Perrone RD., et al 1990; Gaspari F., et al 1998; Brien TG., et al 1969; Sandilands EA., et al 2013*).

A pesar de lo que se ha comentado anteriormente y como se refleja en la tabla 4, los marcadores exógenos radiactivos serían los ideales para calcular el FG, pero la sustancia más usada para su cálculo en la práctica clínica es la creatinina sérica (S_{CR}) por su menor complejidad. A partir de la S_{CR} y de la medición del aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) se calcula el FG (*Stevens LA., et al 2006; Coresh J., et al 1998; Hon YY. 2016*) dado que se considera que el aclaramiento (CL) es equivalente al volumen del plasma del que se habría eliminado totalmente una sustancia, en este caso la S_{CR} (*Schwartz GJ., et al 2007*). Sin embargo, hay que destacar que la creatinina no sólo se excreta por FG si no que una pequeña proporción se excreta por secreción tubular (aproximadamente 10-20%) y otra parte es eliminada por vía extrarrenal. Además, existe una alta variabilidad intra e interindividual en los niveles de S_{CR} según la edad, el sexo, la raza, la masa muscular, la presencia de determinadas enfermedades crónicas o la dieta (*Tett SE., et al 2003; Matzke GR., et al 2006; Stevens LA., et al 2006; Deutz NE., et al 2011; Lopes de Campos-Ferraz P., et al 2014*).

Otra sustancia que se emplea para el cálculo del FG es la cistatina. Esta sustancia sufre FG y el 99% de la cistatina C filtrada es reabsorbida y degradada por las células proximales tubulares. Su principal limitación es que el remanente de cistatina C en orina es degradado proteolíticamente lo que no permite su determinación en orina (*Grubb AO., 2000; Uchida K., et al 2002; Sjöström P. 2005*). Se conoce que la cistatina C es mejor marcador que la S_{CR} sobre todo en pacientes con disminución leve a moderada del FG y también es mejor predictor de eventos cardiovasculares comparado con la S_{CR} y el FG (*Dharnidharka VR., et al 2002; Laterza OF., et al 2002; Shlipak MG., et al 2005*).

Tabla 4. Orden según precisión y conveniencia de los distintos marcadores exógenos y endógenos usados para la cuantificación del FG (*Matzke GR., et al 2006; Dharnidharka VR., et al 2002; Brien TG., et al 1969; Sandilands EA., et al 2013; Hon YY. 2016*).

Marcadores de FG	Precisión	Conveniencia
Inulina	++++	+
Cistatina C	++++	+
Isótopos radioactivos	++++	++
Marcadores exógenos no radioactivos	+++	++
CL _{CR}	++	+++
S _{CR}	++	++++ (práctica clínica y estudios clínicos)

FG: filtrado glomerular, CL_{CR}: aclaramiento de creatinine, S_{CR}: creatinina sérica

1.2.5 Ecuaciones estimativas del filtrado glomerular

Debido a la implementación del uso de la S_{CR} como marcador de FG por su conveniencia, la estimación del FG se realiza de forma habitual mediante el cálculo del CL_{CR} en función de la S_{CR} tanto en la práctica clínica como en la investigación clínica. El cálculo del CL_{CR} se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$CL_{CR} = U_{CR} \cdot V / S_{CR}$$

donde CL_{CR} es el aclaramiento de creatinina, U_{CR} es la concentración de creatinina en orina, V es el flujo de orina y S_{CR} es la concentración de creatinina en suero (*Schwartz GJ., et al 2007*).

Existen diversas ecuaciones validadas que relacionan el FG y el CL_{CR} teniendo en cuenta además variables como la edad, el sexo, la raza, la superficie corporal y la S_{CR} (tabla 5).

Tabla 5. Ecuaciones de estimación del FG de uso en la práctica clínica y en los estudios clínicos.

Ecuaciones de estimación del FG	Población	Método
Ecuación C-G* CL _{CR} (mL/min) = [(140 – edad) x peso]/(72x S _{CR}) x 0.85 (si sexo femenino)	249 hombres. Raza caucásica.	Análisis de picrato alcalino c/ desproteinización de S _{CR} para CL _{CR} mediante recolección de orina.
Ecuación MDRD** eFG (mL/min/1.73 m ²) = 186 x (S _{CR}) ^{-1.154} x (edad) ^{-0.203} x 0.742 (si sexo femenino) or x 1.212 (si raza negra)	1.628 hombres y mujeres. Raza negra, caucásica y americana. mFG 40ml/min/1.73 m ² .	Método de picrato alcalino cinético para el CL urinario de S _{CR} ¹²⁵ I-iotalamato.
Ecuación abreviada MDRD *** eGFR (mL/min/1.73 m ²) = 175 x (S _{CR} estandarizado) ^{-1.154} x (edad) ^{-0.203} x 0.742 (si sexo femenino) or x 1.212 (si raza negra).	1.628 hombres y mujeres. Raza negra, caucásica y americana. mFG 40ml/min/1.73 m ² .	Calibración estandarizada de ensayo trazable a espectrometría de masas con dilución isotópica para CL urinario de S _{CR} ¹²⁵ I-iotalamato.
CKD-EPI ecuación**** eFG (mL/min/1.73m ²)=(hombre)141 x min (S _{CR} /0.9),1) ^{0.4111} x max (S _{CR} /0.9),1) ^{1.298} x 0.993 ^{edad} x 1.159 (raza negra) o eFG (mL/min/1.73m ²) =(mujer)144 x min (S _{CR} /0.7),1) ^{0.329} x max (S _{CR} /0.7), 1) ^{1.298} x 0.993 ^{edad} x 1.159 (raza negra)	8.254 hombres y mujeres. Raza negra, asiática, hipánica, caucásica c/s ERC validado en 3.896 hombres y mujeres de todas las razas c/s ERC.	Recalibración de S _{CR} a las estandarizadas medidas de S _{CR} mediante el método enzimático (Roche-Hitachi P Modulo instrumento con Roche Creatininas ensayo, Hoffman-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland).

*Fórmula Cockcroft–Gault formula (C-G) (Cockcroft DW., et al 1976). **Del inglés, Six-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (Levey AS., et al 1999. Levey AS., et al 2000). S_{CR}: creatinina sérica. Filtrado glomerular estimado (eFG). Filtrado glomerular medido (mFG). ***Del inglés, Abreviated four-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (Levey AS., et al 2006). ****Del inglés, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (Levey et al. 2009, Coresh J., et al 2008, O’Callaghan CA., et al 2011, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease). CL_{CR}: aclaramiento de creatinina.CL: aclaramineto. ERC: enfermedad renal crónica.

Además de las ecuaciones mencionadas en la tabla 5, el grupo de trabajo sobre disfunción de órganos del Instituto Nacional del Cáncer, NCI-ODWG (NCI-ODWG, del inglés National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group) ha desarrollado una ecuación de CL_{CR} indexado por la superficie corporal, con el objetivo de disminuir el sesgo del uso de las recolecciones de orina ajustadas al intervalo de tiempo que conlleva el cálculo de CL_{CR}. De modo que el CL_{CR} indexado por la superficie corporal se calcula por la siguiente ecuación:

$$CL_{CR \text{ indexado}} SC = CL_{CR} \text{ (mL/min)} \times (1.73/\text{actual SC})$$

donde CL_{CR} se calcula mediante la fórmula del CL_{CR} y SC es la superficie corporal o BSA (BSA; del inglés body surface area). En este caso, para evitar errores de cálculo, los pacientes deben tener al menos dos recolecciones de orina separadas entre sí, al menos 24 horas (h) y la recolección más reciente debe haberse realizado en la semana previa al inicio del tratamiento. Si las dos mediciones difieren en más de un 25%, se obtendrá una tercera recolección de orina (tercer valor de CL_{CR} de 24h). La estratificación del grado de IR se basará en el CL_{CR} de 24h más reciente y no deberá estar desviado en más del 25% de la medición anterior. El fundamento del uso del CL_{CR} indexado a la SC es para evitar la sobreestimación o subestimación del grado de la IR considerando que muchos de los fármacos antineoplásicos se administran ajustando la dosis a la SC. Por tanto, se obtiene un CL_{CR} estimado (eCL_{CR}) (*NCI Protocol-CTEP- National Cancer Institute. NCI-ODWG renal dysfunction_v3[5]*).

Tanto la ecuación de CL_{CR} indexada a la SC como la ecuación de Cockcroft–Gault (C-G) son las dos ecuaciones de estimación del FG más usadas en los estudios clínicos de pacientes con cáncer e IR para estimar el FG (*Cockcroft DW., et al 1976*). Aunque la FDA (FDA del inglés, Food and Drug Administration) recomienda el uso de la ecuación de C-G y la ecuación de MDRD (MDRD del inglés, Modification of Diet in Renal Disease) (*Levey AS., et al 1999; Levey AS., et al 2006; Ibrahim H., et al 2005; Poge U., et al 2005; Stevens LA., et al 2007; Poggio ED., et al 2005; Stevens LA., et al 2007; Stevens LA., et al 2006; Stevens LA., et al 2009; Stevens LA., et al 2006; Stevens LA., et al 2009; Spruill WJ., et al 2009; Cirillo M., et al 2005*), la EMA (EMA del inglés, European Medicines Agency) sólo hace hincapié en el uso de la medida absoluta del FG en mL/min y no recomienda el uso del FG normalizado a la SC de 1,73 m². Pero ninguna de las guías establece el uso de una determinada ecuación para el cálculo del FG (*FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 2010; EMA Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function 2015*).

Por otro lado, dado que la cistatina C sola o en combinación con la S_{CR} es un marcador específico de FG, se han desarrollado algunas ecuaciones de estimación del FG que incorporan la cistatina C (ecuación LRM, ecuación CAPA y ecuación FAS) (Nyman U., et al 2014; Grubb A., et al 2014; Pottel H., et al 2017). La ventaja de estas ecuaciones es que sólo incluyen dos variables: cistatina C y edad. Sin embargo, el rendimiento de la estimación de estas ecuaciones no es más preciso que la ecuación de CKD-EPI por lo que no se ha considerado su uso en los ensayos clínicos ni en la práctica clínica (Levey AS., et al 2017).

1.2.6 Clasificación de insuficiencia renal

Es importante destacar que existen varias clasificaciones de IR (KDIGO, FDA, EMA y NCI-ODWG). Éstas incluyen todas las categorías de la IR (leve, moderada, grave e IR terminal). Pero, sólo la clasificación de NCI-ODWG difiere con el resto de las clasificaciones en el punto de corte del valor del FG entre las diferentes categorías de IR basado en intervalos de 20mL/min. Sin embargo, cada clasificación usa una ecuación diferente para calcular el FG. A manera de resumen en la tabla 6 se ilustran las categorías de la IR de las diferentes clasificaciones usadas en los diferentes estudios clínicos de disfunción renal como se comentará en la sección diseños de estudios clínicos en disfunción de órganos (tabla 13) de este trabajo de tesis.

Tabla 6. Comparación de las categorías del FG de los estadios de IR de las diferentes clasificaciones de IR.

Estadio	Categorías	KDIGO*	FDA**	EMA***	NCI-ODWG****
1	Normal	≥90mL/min	≥90mL/min	≥90mL/min	≥60mL/min
2	Leve	60-89mL/min	60-89mL/min	60-89mL/min	40-59mL/min
3	Moderado	59-30mL/min	59-30mL/min	59-30mL/min	20-39mL/min
4	Grave	15-29mL/min	15-29mL/min	15-29mL/min	<20mL/min
5	ERC terminal	Fallo renal	<15mL/min sin/con diálisis	<15mL/min sin/con diálisis	Cualquiera

ERC: enfermedad renal crónica. KDIGO: del inglés Kidney Disease Improving Global Outcomes. FDA: del inglés Food and Drug Administration. EMA: del inglés European Medicines Agency. NCI-ODWG: del inglés National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group *CKD-EPI (Levey et al. 2009, Coresh J., et al 2008, O'Callaghan CA., et al 2011, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease). ** (Cockcroft DW., et al 1976, Levey AS., et al 1999. Levey AS., et al 2000, Levey AS., et al 2006, FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling). *** (Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. 2015 EMA). **** (NCI Protocol-CTEP- National Cancer Institute. NCI-ODWG renal dysfunction_v3[5]).

La guía de KDIGO, además de las categorías del FG, considera también las categorías de albuminuria y la etiología de la IR en la clasificación de la IR. Ello es así, porque una integración de las tres variables puede ofrecer información sobre el pronóstico de la IRC más completo para cada una de las categorías de deterioro de la función renal (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease). Debe destacarse que la albuminuria, primer marcador de enfermedad glomerular y hallazgo común pero no uniforme de la ERC, generalmente aparece antes del deterioro del FG. Tanto la tasa de excreción de albúmina como la relación albúmina/creatinina son marcadores de la gravedad del daño del glomérulo. Debido a que no existe una uniformidad para este parámetro de IR, los estudios clínicos estratifican los pacientes con IR considerando sólo la tasa del FG, pero suelen tener un control estrecho de la proteinuria y/o albuminuria especialmente con aquella clase de fármacos (p.ej. antiangiogénicos) en los cuales se espera que un daño renal ocurra a este nivel como se ilustró en la tabla 3.

Aunque las categorías de la IR recomendadas por la FDA, EMA y KDIGO difieren de las categorías de la IR del NCI-ODWG en el FG considerado para cada uno como ilustra la tabla 6, ésta ha sido usada en varios estudios clínicos fase 1 como se detallará en la sección 1.8. El fundamento de la aceptación de la clasificación del NCI-ODWG se debe a que los pacientes con cáncer frecuentemente no tienen una función renal estrictamente normal pero un $CL_{CR} \geq 60$ mL/min y una S_{CR} de 1,5mg/dL se consideran admisibles para los estudios clínicos. El uso de la clasificación del NCI-ODWG se basó en la diferencia demostrada en relación a las toxicidades entre la clasificación del NCI-ODWG y la clasificación de la FDA. Al compararse los grupos de IR leve y función renal normal de las respectivas clasificaciones, se demostró una mayor diferencia en la frecuencia de las toxicidades entre los grupos de IR leve y función renal normal (32,6% vs 26%) clasificados según el NCI-ODWG (IR leve al FG entre 40 a 59 mL/min y función renal normal al $FG \geq 60$ mL/min). Mientras que la diferencia en la frecuencia de las toxicidades entre ambos grupos fue menor cuando se usó la clasificación de la FDA (28,6% vs 25,5%) que consideró IR leve al FG de 60 a 79mL/min y función renal normal al $FG \geq 80$ mL/min. Estos datos sugieren que los pacientes con un FG entre 40 y 49 mL/min, que se corresponden con el grupo de IR moderada de la clasificación de la FDA, pero con el grupo de IR leve del NCI-ODWG, son los principales responsables de la diferencia observada en la frecuencia de las toxicidades entre los grupos del NCI-ODWG (*Beumer JH., et al 2016*). Aunque no existe un consenso, estos datos dieron el fundamento para el uso de la clasificación de NCI-ODWG en algunos estudios clínicos. Beumer y colaboradores sugieren que en aquellos estudios de disfunción renal que usan la clasificación de IR de la FDA no se incluya el grupo de IR leve basado en que esta condición parece no tener importancia en la designación de la dosis máxima tolerada (DMT), excepto que el CL_R del fármaco sea un contribuyente importante en su CL total o del metabolito activo, o sea un determinante de la DMT (*Beumer JH., et al 2016*).

1.3 Impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de los medicamentos

Los dos órganos principales responsables en la eliminación de los fármacos y sus metabolitos del organismo son el riñón y el hígado. Aunque existen fármacos que son eliminados por completo o casi completo del organismo por excreción renal de forma inalterada (p.ej. vancomicina, lenalidomida, fludarabina) (*Matzke GR., et al 1986; Chen N., et al 2017; Kenneth R., et al 1996*), y otros que no son solubles en los lípidos y por consiguiente sufren biotransformación generalmente hepática para ser convertidos en metabolitos polares y así ser eliminados por el riñón (p.ej. ibuprofeno) (*Mazaleuskaya LL., et al 2015*), la mayor parte de los fármacos sufren eliminación tanto por metabolismo como por excreción renal.

La alteración de la función renal puede afectar la farmacocinética de fármacos que sufran excreción renal moderada o alta y en consecuencia la exposición sistémica de los mismos. En este contexto, los pacientes con IR tienen un riesgo importante de sufrir una exposición aumentada y prolongada del fármaco por la disminución en su proceso de eliminación que requiere un ajuste de dosis (*Zhang Y., et al 2009*). Por el contrario, si la fracción de fármaco inalterado (o metabolito activo) excretado en la orina es bajo, el efecto de la IR en la exposición al fármaco será mínima o inexistente (p. ej. ixabepilona) (*Beumer JH., et al 2007; Cohen M., et al 2008; FDA U.S Food & Drug Administration. Drug Approval package. Highlights of prescribing information. Ixempra® (ixabepilone) injection*).

En la eliminación renal de los fármacos puede estar involucrado uno o varios procesos renales (filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular). La filtración glomerular de un fármaco es un proceso pasivo, bastante restrictivo y representa un lento CL del fármaco. La eliminación de fármacos por FG depende del flujo sanguíneo renal, la fracción libre del fármaco en plasma y el peso molecular del fármaco. La alteración de cualquiera de estos tres parámetros podría modificar el CL del fármaco (*Bonate PL., et al*

1998; Ducharme MP. 2016). La secreción tubular activa, mecanismo eficiente de eliminación de los fármacos, es capaz de eliminar el fármaco aún cuando éste se encuentre unido a proteínas o células. Pero ésta es un proceso que puede presentar una capacidad limitada (Ducharme MP. 2016) principalmente porque ocurre a través de sistemas saturables dependientes de energía que incluyen los transportadores de cationes orgánicos, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos y familias transportadoras de proteínas asociadas a la resistencia de múltiples fármacos ubicados en el túbulo renal proximal. Aunque la secreción tubular se considera un proceso independiente de la unión a proteínas, es dependiente del flujo plasmático renal y los fármacos secretados por los mismos transportadores pueden competir entre sí dando lugar a interacciones farmacológicas (Somogyi A. 1996; Brown GR. 1993; Kimura H., et al 2002; Berkhin EB., et al 2001; Lee W., et al 2004; Koepell H., et al 2007; Yin J., et al 2016). Por el contrario, la reabsorción tubular limita y reduce la eliminación renal de los fármacos. Ésta puede estar mediada por un proceso pasivo o activo y en caso que el fármaco sea reabsorbido por completo, el CL del fármaco será prácticamente cero. En caso que la reabsorción tubular sea por difusión pasiva dependerá del pH de la orina y del pKa y peso molecular del fármaco (Ducharme MP. 2016; Tett SE., et al 2003). La reabsorción tubular de los fármacos polares y péptidos terapéuticos estará mediada por transportadores de péptidos PEPT1, PEPT2 (PEPT1, del inglés peptide transporter 1; PEPT2, del inglés peptide transporter 2) expresados en la membrana apical de las células epiteliales renales. Las proteínas terapéuticas y los polipéptidos también se reabsorben activamente en vesículas endocíticas en el túbulo proximal y mediante la hidrólisis son transformados en péptidos y aminoácidos (Baumann A. 2006; Mahmood I., et al 2005; Daniel H., et al 2003; Lee W., et al 2004; Tang L., et al 2003; Takagi A., et al 1995). Adicionalmente, hay dos procesos renales involucrados en la eliminación de fármacos: metabolismo y glicoproteína P (P-gp, del inglés P glycoprotein). El metabolismo de los fármacos a nivel renal (sulfatación y glucuronidación) constituye un 15-40% de la eliminación renal y aquellos fármacos que son sustrato de la P-gp podrían tener un CL aumentado (Bonate PL., et al 1998; Susanto M., et al 2002).

Sin embargo, la IR no sólo puede afectar la eliminación renal de los fármacos, también puede alterar los parámetros farmacocinéticos, ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y la unión a proteínas (Yuan R., et al 2000; Xiao JJ., et al 2017). Los diferentes mecanismos propuestos mediante los cuales la IR afecta los diferentes procesos farmacocinéticos ocurrirán a consecuencia de la acumulación de las toxinas urémicas y aumento de la hormona paratiroidea (Yeung CK., et al 2014; Nolin TD., et al 2008; Naud J., et al 2008; Guévin C., et al 2002; Michaud J., et al 2006; Dowling TC., et al 2003; Leblond FA., et al 2000; Leblond F., et al 2001; Leblond FA., et al 2002; Sun H., et al 2004; Sun H., et al 2006; Michaud J., et al 2005; Naud J., et al 2007; Simard E., et al 2008). Dichos mecanismos se detallan en la tabla 7 basados en modelos experimentales.

Tabla 7. Posibles mecanismos mediante los cuales la IR afecta los parámetros farmacocinéticos.

Efecto	Mecanismo involucrado debido a la acumulación de toxinas urémicas	Efecto farmacocinético Relevante
Biodisponibilidad aumentada	Disminución de la actividad de CYP450. Disminución de la actividad de los transportadores de absorción de fármacos (P-gp, MRP intestinal).	Potencial cambio en la disposición y CL de los fármacos.
Metabolismo hepático disminuido	Disminución de la actividad de las enzimas CYP P450 y NAT.	
Excreción biliar aumentada	Posible aumento de actividad de transportadores de extracción de fármacos (P-gp hepática).	
Excreción renal disminuida	FG disminuido. Secreción tubular disminuida.	
Distribución alterada	Alteración de unión a proteínas.	

CYP450: Citocromo P450. P-gp: del inglés, P glycoprotein; NAT: N-acetiltransferasa. MRP: del inglés, multidrug resistance-associated protein. FG: filtrado glomerular. CL: aclaramiento.

La biodisponibilidad de un fármaco puede estar alterada en los pacientes que sufren IR por alteración de su absorción debido a los cambios en el tiempo del vaciado gástrico, pH gástrico, edema intestinal y/o disminución del metabolismo del primer paso (*Lam YWF., et al 1997; Rowland M., et al 1995; Matzke GR., et al 2006; Dreisbach AW., et al 2008*).

En la IR (principalmente etapa terminal) algunos fármacos pueden presentar un volumen aparente de distribución (Vd) aumentado debido a la sobrecarga de líquidos y/o disminución de la unión a proteínas plasmáticas y tisulares de los fármacos. El posible cambio en la unión a proteínas plasmáticas depende principalmente de si se trata de fármacos ácidos o básicos. Para fármacos ácidos, que se unen principalmente a la albumina, esta unión puede estar disminuida debido a cambios conformacionales en el sitio de unión de la albúmina y/o la presencia de sustancias endógenas de residuos urémicos que causan el desplazamiento de los fármacos ácidos de los sitios de unión en la albúmina (*Rowland M., et al 1995; MacKichan JJ. 2006; Matzke GR., et al 2006*). Por el contrario, la unión a proteínas de los fármacos básicos no se ve afectada o incluso puede estar aumentada porque la α 1-glicoproteína ácida (α 1-GPA), proteína de fase aguda, se encuentra elevada en ciertos pacientes con IR (*Rowland M., et al 1995; MacKichan JJ., 2006; Matzke GR., et al 2006*). En algunos casos el Vd está disminuido y puede deberse a la disminución de la unión del fármaco a las proteínas tisulares (*Rowland M., et al 1995; MacKichan JJ., 2006; Verbeeck RK., et al 2009*).

La eliminación de un fármaco del organismo se cuantifica desde un punto de vista farmacocinético mediante el “aclaramiento del fármaco” que representa el volumen de líquido (generalmente sangre, plasma o suero) del cual es eliminado el fármaco por unidad de tiempo. Engloba tanto la eliminación por vía hepática, renal o cualquier otra vía. La contribución renal en la eliminación total del fármaco se puede cuantificar mediante la siguiente ecuación (*Ducharme MP. 2016*):

$$CL = CL_R + CL_{NR} = f_e + (1 - f_e) \cdot CL$$

en la cual CL_R y CL_{NR} indican el aclaramiento renal y no renal respectivamente, y f_e es la

fracción de la dosis intravenosa (i.v.) del fármaco inalterado excretada en la orina por un riñón sano, y representa su contribución en el CL del fármaco.

El CL_R representa la combinación de varios procesos que influyen en el desplazamiento del fármaco entre el plasma y la orina (filtración glomerular, secreción tubular, reabsorción tubular). Estos procesos y otras funciones de los riñones (endócrinas y metabólicas) fueron relacionados con el FG que se consideró el índice global de la función renal bajo la “hipótesis de la nefrona intacta” que asume que todas las partes de la nefrona dañadas son igualmente afectadas y pueden cuantificarse mediante el FG (*Bricker NS., et al 1997; FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 2010; EMA Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function 2015*). Sin embargo, el CL_R de un fármaco que se elimina por secreción tubular puede estar alterado en los pacientes con daño renal tubular y FG normal y presentará una mala correlación con el CL_{CR} . En esta situación es necesario evaluar la integridad de ambas vías de eliminación renal (*Tett SE., et al 2003; Periclou A., et al 2006; Gross AS., et al 2001*). Teniendo en cuenta que la magnitud del cambio del CL_R de un fármaco en pacientes con IR dependerá de la fracción de la dosis inalterada eliminada por el riñón, la eliminación renal (FG y secreción tubular) del fármaco y el grado del deterioro funcional de la vía renal involucrada en el CL del fármaco, en la caracterización de la farmacocinética de fármacos se evaluará la fracción del fármaco inalterado eliminado en la orina y la cantidad del fármaco eliminado por secreción tubular, además, de la relación entre los parámetros farmacocinéticos y el FG (*Tett SE., et al 2003; Matzke GR., et al 2006*).

Es importante tener presente que la IR puede afectar el CL_R y el CL_{NR} del fármaco concretamente debido a la afectación de su metabolismo, si bien esta afectación no es homogénea para todas las enzimas metabólicas y los transportadores como ocurre en la cirrosis hepática (*Dowling TC., et al 2003; Dreisbach AW., et al 2003; Nolin TD., et al 2008; Frye RF., et al 2006*). El efecto de la IR sobre el metabolismo se debe a la disminución del metabolismo mediado por la disminución de la expresión del ácido ribonucleico (ARN) y

proteínas pertenecientes a los genes de la familia de las enzimas CYP450, enzimas microsomales y N-acetil-transferasas y genes de la familia de transportadores de fármacos (ABC, del inglés ATP-Binding Cassette y SLC, del inglés Solute Carrier). Este efecto se debe a la presencia de toxinas urémicas que interfieren la activación transcripcional, provocan una disminución de la regulación de la expresión génica mediada por citosinas proinflamatorias e inhiben directamente la actividad de las enzimas y los transportadores de los fármacos. El grado de IR y el grado de reducción de actividad enzimática hepática están relacionados significativamente (*Elston AC., et al 1993; Yeung C., et al 2014; Simard E., et al 2008*). Sin embargo, la actividad de la uridina difosfato-glucuroniltransferasas (UGT) hepáticas involucradas en el metabolismo de ciertos fármacos parece no estar afectada por la IRC (*Yu C., et al 2006; Verbeeck RK. 1982*) mientras que la actividad de las UGT renales y los transportadores de la barrera hematoencefálica podrían estar afectados en la IR (*Yue QY., et al 1988; McGurk KA., et al 1998*).

1.4 Fármacos antineoplásicos e insuficiencia renal

La mayoría de los fármacos antineoplásicos tienen un índice terapéutico estrecho y la influencia de la IR en la farmacocinética del fármaco podría requerir un ajuste de la dosis para cada individuo para evitar o minimizar los riesgos asociados a su seguridad. El ajuste de la dosis en los pacientes con IR generalmente consiste en una reducción de la dosis sin modificación del intervalo de dosificación o en una prolongación del intervalo de la dosis sin modificación de la dosis (Czock D., et al 2009).

Podemos decir que el ajuste de dosis de los fármacos antineoplásicos encierra conocer el mecanismo de acción del fármaco, la farmacocinética, el perfil de toxicidad del mismo y su farmacología molecular. El ajuste de dosis de un fármaco de eliminación renal está indicado claramente cuando los resultados de su farmacocinética muestran un aumento de la exposición del fármaco y una disminución de su CL_R con una buena correlación con el CL_{CR} . En el caso de un fármaco con un porcentaje bajo de eliminación renal, el ajuste de dosis también debe ser evaluado debido al efecto que la IR puede tener en la exposición de estos fármacos. Este efecto es generalmente impredecible debido al efecto que las toxinas urémicas y la hormona paratiroidea tienen en los parámetros ADME y podría ser no despreciable. Por último, el ajuste de dosis de los fármacos antineoplásicos de eliminación renal que no sólo depende del FG (secreción tubular) y que, además, son nefrotóxicos requerirá controles de todos los parámetros renales y podría ser necesario, también, la monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco durante el tratamiento. En resumen, todos estos aspectos mencionados se deben considerar en el diseño de los ensayos clínicos de los fármacos antineoplásicos en pacientes con IR como se comentará detalladamente en el apartado de diseños de estudios clínicos en disfunción de órganos.

Por lo general, la IR no afecta a los fármacos antineoplásicos cuando estos se eliminan en baja proporción por el riñón. Si bien, para que puedan ser comercializados con

indicaciones precisas sobre su uso en IR, durante su desarrollo se han debido realizar estudios específicos o bien aplicar el modelado y la simulación farmacocinética poblacional. Las características de los estudios en IR se comentarán en detalle en la sección sobre diseños de estudios clínicos en disfunción de órganos. La aproximación farmacocinética poblacional, que a grandes rasgos consiste en el análisis simultáneo de todos los datos de la concentración de un fármaco disponible para obtener valores de los parámetros medios en la población así como de la variabilidad interindividual y del grado de variabilidad interindividual que explican las diferentes características del individuo, se ha usado para poder establecer la no necesidad de tener que modificar la dosis de la ixabepilona (de escasa eliminación renal) en IR leve o moderada. Por consiguiente, no se realizaron estudios clínicos de ixabepilona en pacientes con IR (*Beumer JH., et al 2007; Cohen M., et al 2008*). Sin embargo, esto conlleva una limitación para su uso porque la ixabepilona sólo puede ser recomendada en los pacientes con IR leve y moderada, y no se ha recomendado su uso en IR grave debido a la ausencia de datos en pacientes con IR grave. Hay estudios que han demostrado que los residuos tóxicos urémicos acumulados en el plasma de la IRC pueden afectar los procesos ADME de los fármacos independientemente de su vía de eliminación como fue detallado en la tabla 7, y podría suponer un riesgo para estos pacientes (p.ej. imatinib, raloxifeno, ciclofosfamida) (*Gibbons J., et al 2008; Czock D., et al 2005; Haubitz M., et al 2002*).

Por el contrario, en el caso de los fármacos con predominio de CL_R , existe, además, cierta complejidad en aquellos fármacos que tienen una correlación pobre de su CL_R con el CL_{CR} . Como ya se ha comentado anteriormente en la sección 1.3, el CL_R de los fármacos se ha asociado al FG, pero hay fármacos que tienen una pobre correlación entre su CL_R y el CL_{CR} debido a que el CL_R del fármaco depende de otra vía de eliminación renal añadida al FG (p.ej. metotrexato). El metotrexato tiene eliminación renal, predominantemente mediado por el FG, pero adicionalmente es sometido al transporte bidireccional en el túbulo renal (secreción tubular mediado por transportadores de ácidos orgánicos y reabsorción activa). Si bien el CL_R se ha correlacionado con el CL_{CR} no se ha podido recomendar un ajuste de dosis en la IR basado en el CL_{CR} debido a su alta variabilidad farmacocinética y nefrotoxicidad. Por consiguiente, la monitorización de las

concentraciones plasmáticas del metotrexato administrado a altas dosis es recomendada y un estándar en la práctica clínica (*Chu E., et al 1996; Bressolle F., et al 1998*).

Los fármacos antineoplásicos pueden causar afectación renal independientemente de la vía de eliminación predominante del fármaco como se ilustró en la tabla 3. En esta situación, los fármacos antineoplásicos con una alta proporción de eliminación renal (p. ej. cisplatino, pemetrexed) (*Sahni V., et al 2009; Mita AC., et al 2006*) requieren un ajuste de dosis muy preciso a la función renal de cada paciente. No obstante, el ajuste de dosis no es suficiente en el caso de algunos fármacos, y es necesario la implementación de medidas de protección renal previo a la administración del fármaco. Por ejemplo, el cisplatino requiere un ajuste de dosis en los pacientes con FG <60mL/min y está contraindicado en los pacientes con FG \leq 10mL/min. Aún así, un tercio de los pacientes tratados con cisplatino aproximadamente sufrirán un episodio de IR después de la primera dosis del cisplatino y empeoramiento de la función renal con los ciclos posteriores debido a que el cisplatino es tóxico renal y su concentración en la corteza renal es mayor que su concentración en el plasma u otros órganos (*Sahni V., et al 2009*). Por consiguiente, se requiere que los pacientes tratados con cisplatino reciban las medidas de protección renal previo a la administración del fármaco y un control estricto del FG de los mismos (*Asna N., et al 2005*).

Es importante tener presente también el mecanismo de acción de los fármacos de eliminación renal, su fisiopatología renal y nefrotoxicidad dado que, además, de los controles del FG tras su administración podría ser necesario un control de los electrolitos plasmáticos si el túbulo renal está involucrado en el mecanismo de acción o el patrón de nefrotoxicidad del fármaco. Por ejemplo, el pemetrexed es un fármaco de eliminación renal (FG y secreción renal) y en el caso que un paciente sufra un daño renal la contribución del FG y secreción tubular en el CL_R del pemetrexed fluctuarán a lo largo del deterioro de la función renal (*Mita AC., et al 2006*). El pemetrexed también puede producir diabetes insípida nefrogénica en ausencia de una IRA debido a que causa hipertrofia tubular leve y sobreexpresión de los transportadores de folato (SLC46A1,2,3) porque éste es transportado por los transportadores de folato (*Fung E., et al 2016*). En este contexto, un control del FG y electrolitos y profilaxis con folatos está indicado.

1.5 Insuficiencia Hepática

1.5.1 Definición

La insuficiencia hepática (IH) se define como la incapacidad del hígado para llevar a cabo sus funciones fisiológicas de síntesis y metabolismo; y se caracteriza por un síndrome clínico compuesto por ictericia, trastornos de la coagulación, ascitis y encefalopatía hepática. Tradicionalmente, la IH se ha clasificado en IH aguda e IH crónica en función de la tasa de progresión de la enfermedad hepática y la reversibilidad de la misma. Posteriormente, esta clasificación se modificó y consideró el intervalo de tiempo entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de la encefalopatía, factor pronóstico de alta mortalidad, para la clasificación de las diferentes categorías de la IH. Las categorías definidas son: IH hiperaguda (0-7días), aguda (8-28 días), subaguda (29-72 días), y crónica (28 días-12 semanas e incluso años) considerándose esta última como la progresión irreversible de la enfermedad hepática a la etapa terminal de la *misma* (O'Grady JG., et al 1993; Bernauau J., et al 1993).

Recientemente, se introdujo el concepto de IH crónica aguda que contempla dos entidades basadas en cambios anátomo-patológicos: necrosis aguda grave del tejido hepático y daño crónico progresivo de las células hepáticas. Sin embargo, no hay uniformidad en la clasificación de la IH y existen distintas clasificaciones con sutiles diferencias en Europa, USA y China (Hernaes R., et al 2017; Tong-Jing Xing 2017).

1.5.2 Prevalencia de la insuficiencia hepática en la población general

La enfermedad hepática crónica (EHC) es la principal causa de la IH indistintamente de la clasificación de IH y consiste en un proceso patológico de destrucción y regeneración del parénquima hepático que conduce a fibrosis y cirrosis que persiste durante más de 6 meses (*Hernaez R., et al 2017; Tong-Jing Xing, 2017*).

La EHC es una entidad que representa un problema de salud mundial con una incidencia de 844 millones de pacientes que sufren EHC y una tasa de mortalidad de 2 millones de muertes por año (*Byass P. 2014*). Asimismo, la EHC es causa de cirrosis en 633.000 pacientes por año con una prevalencia del 4,5 al 9% mundial y una previsión de descompensación de la cirrosis del 20 al 25% aproximadamente, siendo la causa de mayor morbilidad y mortalidad en esta población (*Marcellin P., et al 2018; Scaglione S., et al 2015; Marcellin P., et al 2008*).

Diferentes causas pueden afectar el hígado y desencadenar la EHC (p. ej. enfermedades hepáticas autoinmunes, enfermedad del hígado graso no alcohólica, hepatitis por virus hepatotróficos, alcohol, cirrosis biliar primaria, productos químicos, y otros) (*Schölmerich J., et al 1990*). En cuanto a la EHC, la enfermedad del hígado graso no alcohólica representa una prevalencia del 5 al 8% y afecta al 80% de los pacientes con obesidad. La esteatohepatitis no alcohólica tiene una prevalencia del 4% y es una entidad que puede progresar a cirrosis o carcinoma hepatocelular (*Kim WR., et al 2017; Vernon G., et al 2011; Preiss D., et al 2008*). Asimismo, otras enfermedades hepáticas crónicas son la hepatitis B crónica cuya prevalencia es del 3,6%, la hepatitis C crónica (*Hope VD., et al 2014*) y la enfermedad hepática inducida por el alcohol con una prevalencia del 2,5% en cada caso (*European Association for the Study of Liver 2012; Kim WR., et al 2017*).

Los fármacos y xenobióticos con extendido metabolismo y eliminación hepática pueden incrementar el riesgo de la hepatotoxicidad, favorecer el daño hepático y ser también causa de la EHC. Debido a que el hígado tiene características fisiológicas e histológicas propias tal

como la reacción saturable de capacidad limitada es un órgano diana vulnerable a la toxicidad de dichos compuestos. Si bien existen fármacos asociados a un patrón de daño hepático específico (p.ej. paracetamol y necrosis hepática aguda, nitrofurantoína y hepatitis crónica activa); otros podrían desencadenar un patrón de daño hepático histopatológico diferente al de la EHC debido al equilibrio entre las vías metabólicas de toxicidad y desintoxicación hepática (*Gibson G., et al 2001*).

1.5.3 Prevalencia y causas de insuficiencia hepática en pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer pueden presentar IH causada por la EHC de diferentes etiologías mencionadas previamente, la hepatotoxicidad de los fármacos antineoplásicos recibidos, la combinación de ambas causas, y/o el cáncer propiamente.

Los fármacos antineoplásicos frecuentemente causan alteraciones transitorias en los parámetros bioquímicos del perfil hepático de los pacientes con cáncer. La mayoría de estas reacciones adversas son idiosincráticas y se debe a la distinta susceptibilidad que los sujetos presentan al daño hepático inducido por los fármacos o a la incapacidad del hígado para recuperarse de dicho daño. Sin embargo, el efecto tóxico hepático causado por los fármacos antineoplásicos puede ser reversible o irreversible y afectar al hígado de forma leve, moderada o grave (*Iorga A., et al 2017*). En caso que los pacientes sufran EHC preexistente o hayan recibido radioterapia hepática previa, ambas pueden aumentar la susceptibilidad del hígado a la hepatotoxicidad de los fármacos. A continuación, se detallan el tipo de hepatotoxicidad y/o patrón de daño hepático asociado con algunos fármacos antineoplásicos, su frecuencia y relevancia clínica (tabla 8).

Tabla 8: Hepatotoxicidad e IH asociada a algunos fármacos antineoplásicos

Hepatotoxicidad y/o patrón de daño hepático	Fármaco	Frecuencia	Relevancia clínica	Bibliografía
Aumento de AST /ALT con o sin aumento de bilirrubina	Asparaginasa, cisplatino, azatioprina, mercaptopurine, citarabina, gemcitabina, interferón, interleucina 2, metotrexato dosis altas, paclitaxel y nabpaclitaxel, Floxuridina (intra-arterial), fluorouracilo.	Frecuente	Reversible	<i>Chabner B., et al 1996; Hill JM., et al 1975; Einhorn M., et al 1964; Hande KR., et al 1996; Slavin RE., et al 1978; Robinson K., et al 2003; Quesada JR., et al 1986; Fisher B., et al 1989; Chu E., et al. 1996; Villano JL., et al 2006; Doria MI Jr. et al 1986; Hohn D., et al 1985.</i>
	Fluorouracilo.	Frecuente	Rara vez sintomático	<i>Moertel CG., et al 1993; Peppercorn PD., et al 1998.</i>
	Imatinib, gefitinib, dactomicina.	Poco frecuente o raro	Puede ser grave	<i>Ridruejo E., et al 2007; Mindikoglu AL., et al 2007; Moertel CG., et al 1993; Peppercorn PD., et al 1998; Pritchard J., et al 1989; Verweij J., et al 1996.</i>
	Irinotecán, carmustina, doxorubicina, melfalán, topotecan, abiraterona.	Poco frecuente o raro	Reversible	<i>Morris-Stiff G., et al 2008; De Vita VT., et al 1965; Aviles A., et al 1984; Lazaurus HM., et al 1983; Carreras E. 2000; Creemers GJ., et al 1994; Danila D., et al 2010; Kluetz P., et al 2013.</i>
Colestasis o colestasis intrahepática	Azatioprina, Mercaptopurina, citarabina, interleucina 2.	Frecuente	Reversible	<i>Einhorn M., et al 1964; Hande KR., et al 1996; Slavin RE., et al 1978; Fisher B., et al 1989.</i>
	Busulfán, cisplatino.	Raro	Reversible	<i>Vassal G., et al 1995; Carreras E. 2000; Hill JM., et al 1975.</i>
	Gemcitabina	Raro	Fatal	<i>Robinson K., et al 2003.</i>
Enfermedad veno-oclusiva	Busulfán, ciclofosfamida, etopósido, melfalán.	Frecuente a altas dosis (transplante)	Grave y fatal	<i>Vassal G., et al 1995; Carreras E. 2000; Juma FD. 1985; Tran A., et al 1991; Lazaurus HM., et al 1983; Carreras E. 2000.</i>
	Dacarbacin, mitomicina C.	Raro	Grave y fatal	<i>Asbury RF., et al 1980; Friedman HS., et al 1996; Verweij J., et al 1996.</i>
Hiperbilirrubine-mia (hemólisis)	Capecitabina.	Frecuente	Grave	<i>Scheithauer W., et al 2003; Van Cutsem E., et al 2001.</i>
Fibrosis, cirrosis o necrosis hepática	Clorambucilo, etopósido, Imatinib.	Raro	Grave	<i>Koler RD., et al 1958; Tran A., et al 1991; Ridruejo E., et al 2007; Mindikoglu AL., et al 2007.</i>
	Metotrexato.	30% c/dosis acumulada	irreversible	<i>Chu E., et al 1996.</i>
Esteatosis	Cisplatino.	Raro		<i>Hill JM., et al 1975.</i>
	Fluorouracilo.	Frecuente	Rara vez sintomático	<i>Moertel CG., et al 1993; Peppercorn PD., et al 1998.</i>
	Irinotecán.	Frecuente (50%)	Esteato-hepatitis	<i>Creemers GJ., et al 1994</i>
Estenosis biliar o esclerosis	Floxuridina (intraarterial).	16%	Colangitis irreversible	<i>Doria MI., et al 1986; Hohn D., et al 1985.</i>
Reacción idiosincrática	Ciclofosfamida.	Poco frecuente		<i>Juma FD. 1985.</i>
	Doxorubicina.	Raro	Reversible	<i>Aviles A. 1984.</i>
Obstrucción vascular sinusoidal	Oxaliplatino.	Frecuente	Morbilidad resección hepática	<i>Doroshov JH., et al 2003; Rubbia-Brandt L., et al 2004 Vauthey JN., et al 2006; Morris-Stiff G 2008.</i>

*AST: aspartato aminotransferasa, **ALT: alanina aminotransferasa.

La IH desencadenada por el cáncer (carcinoma hepatocelular o metástasis hepáticas) se trata, en general, de una IH crónica. Los tres mecanismos involucrados en la IH del cáncer son: 1) reducción directa del volumen del parénquima hepático sano por infiltración tumoral intraparenquimatosas; 2) obstrucción biliar extra e intrahepática por compresión y/o obstrucción de la vía biliar por el tumor; 3) trombosis de la vena porta como consecuencia de un estado de hipercoagulabilidad o por la infiltración directa de la vena porta por el tumor. Este último mecanismo es frecuente en algunos tumores en los que el suministro vascular del parénquima hepático sano puede estar muy comprometido (*Field KM., et al 2008; Harrison H., et al 1981*). Además, los factores humorales e inmunológicos (factores estimulantes de colonias, interleucina 1 [IL-1] e interleucina 6 [IL-6]) producidos por el tumor pueden causar colestasis e inflamación hepática (*Suzuki A., et al 1993; Field KM., et al 2008*). Por ejemplo, el síndrome Stauffer, síndrome paraneoplásico asociado al carcinoma renal, se caracteriza por un patrón de colestasis, prolongación del tiempo de protrombina y hepatoesplenomegalia sin afectación hepática por el tumor o enfermedad intrínseca hepática (*Giannakos G., et al 2005*). En este contexto, la IH producida por el cáncer afecta indirectamente el metabolismo de los fármacos antineoplásicos. Un estudio demostró una correlación entre la respuesta inflamatoria aguda producida por el cáncer (astenia, fiebre y elevación del factor de necrosis tumoral alfa y proteína C reactiva en el suero) y una disminución de la actividad de la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4) hepática en pacientes con cáncer (*Rivory LP., et al 2002*). También, se demostró que la disminución de la actividad de la enzima CYP3A4 hepática se debe a la represión transcripcional del gen CYP450 por la IL-1 e IL-6 en modelos de ratones transgénicos de sarcoma humano (*Charles K.A., et al 2006*). Y no se puede descartar que la regulación y expresión de los genes de los transportadores de fármacos esté también afectada, y por tanto el CL de los fármacos se vea alterado (*Petrovic V., et al 2007*).

Otro aspecto importante a tener en consideración en esta población es la disminución de los niveles de la albúmina plasmática. Éstos disminuyen con la edad en un 15% aproximadamente y una reagudización de la hipoalbuminemia por afectación de la síntesis

de proteínas por infiltración tumoral hepática puede afectar la fracción libre plasmática de los fármacos y su distribución en los tejidos. Aunque se cree que la magnitud de la hipoalbuminemia es leve, en los pacientes con edad avanzada particularmente frágiles, con múltiples comorbilidades y el hígado comprometido por el tumor puede ser de gran importancia clínica y terapéutica (Marosi C., et al 2016).

Por último, los pacientes con cáncer pueden sufrir IH debido a una nueva entidad denominada “pseudocirrosis” (posible efecto adverso del tratamiento antineoplásico). La pseudocirrosis es una entidad radiológicamente similar a la cirrosis que se asocia con hipertensión portal, ascitis, esplenomegalia, varices esofágicas y citopenias; y sólo los pacientes con metástasis hepáticas evolucionan con pseudocirrosis (55% presentan retracción capsular). Clínicamente se presenta con niveles de bilirrubina significativamente más altos que los pacientes sin pseudocirrosis, sin alteraciones en el tiempo de protrombina y tienen un peor pronóstico. La pseudocirrosis no es un efecto adverso de un agente o clase de fármacos antineoplásicos y está relacionada con las metástasis hepáticas y exposición acumulada de los tratamientos sistémicos antineoplásicos a excepción de nabpaclitaxel y capecitabina que presentaron una diferencia significativa y parece aumentar la probabilidad de desarrollar pseudocirrosis en los pacientes con metástasis hepáticas (Oliai C., et al 2019).

1.5.4 Medidas de la función hepática

Los diferentes marcadores o sustancias endógenas que se usan para medir la función hepática son: bilirrubina total [BT], aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT]), albúmina y tiempo de protrombina. La BT es marcador de la capacidad del hígado para la depuración o aclaramiento hepático (CL_H). Mientras que los niveles plasmáticos de albúmina y el tiempo de protrombina involucrados en los factores de la cascada extrínseca de la coagulación constituyen los marcadores de la función

sintética del hígado y las enzimas AST y ALT son los marcadores que nos dan información sobre la integridad del hepatocito. Estas determinaciones son fáciles de realizar e implementar en la práctica clínica y estudios clínicos, pero no evalúan cuantitativamente la función del hígado (*Giannini E., et al 2005; Field KM. 2008*).

Por el contrario, las pruebas dinámicas de la función hepática mediante el uso de sustancias exógenas o marcadores de aclaramiento hepático (CL_H) permiten la evaluación cuantitativa de la función hepática. Los marcadores o sustancias exógenas generalmente usados son: verde de indocianina, (*Figg WD., et al 1995*), antipirina (*Figg WD., et al 1995*), cafeína, galactosa (*Tang HS., et al 1992*), y monoetilglicinexilidina (*Testa R., et al 1997*). Estos marcadores se clasifican en sustancias de extracción hepática (EH) limitada por el flujo sanguíneo o sustancias de índice alto de EH (verde de indocianina, galactosa y sorbitol), y sustancias de EH de capacidad limitada o sustancias de índice bajo de EH (antipirina, cafeína, monoetilglicinexilidina) (*Burra P., et al 2004; Brockmüller J., et al 1994*).

Se debe destacar que el CL de las sustancias exógenas estará siempre afectado en la EHC debido a que los hepatocitos pueden sufrir alteraciones en los mecanismos de transporte de la membrana celular (función disminuida) o el fenómeno de capilarización de los sinusoides hepáticos (reducción de los poros o fenestraciones de los sinusoides hepáticos, y depósito de colágeno en el espacio de Disse) (*Soons PA., et al 1991; Faybik P., et al 2006; Tang HS., et al 1992; Molino G., et al 1998*). En este caso, el marcador más usado en la evaluación clínica y experimental de la función hepática es el verde de indocianina que es absorbido selectivamente por los hepatocitos y excretado en la bilis a través del sistema de transporte dependiente del trifosfato de adenosina (ATP, del inglés adenosine triphosphate) sin sufrir modificación. Por lo tanto, su tasa de excreción en la bilis refleja el nivel de ATP hepático o actividad hepática y no representa el flujo sanguíneo del hígado. Debido a que las citocinas inflamatorias aumentadas en la IH inhiben la expresión de los sistemas de transporte hepatobiliar de los aniones orgánicos (OATP, del inglés organic anion-transporting polypeptide) el verde de indocianina es un marcador superior a la BT porque es capaz de detectar cuantitativamente la disminución del contenido de ATP (*Gasperi A., et al 2016*). Además, la BT es un marcador menos sensible porque el aumento

de sus niveles plasmáticos está retrasado respecto al momento del daño hepático y la semivida de eliminación de la delta bilirrubina es más prolongada, o puede estar aumentada sin daño hepático (Síndrome de Gilbert). A pesar que el verde de indocianina es superior, éste tiene una limitación en la cirrosis porque la EH puede estar muy disminuida y no proporciona una medición confiable del flujo sanguíneo hepático (*Faybik P., et al 2006*). Por el contrario, el sorbitol resultó ser cinéticamente más preciso que el verde de indocianina para determinar el flujo plasmático del parénquima hepático, y no para la eliminación biliar. Otra opción es la galactosa, dado que una simple determinación de galactosa es tan precisa como el sorbitol para evaluar el flujo hepático (*Tang HS., et al 1992; Brockmüller J., et al 1994*).

La evaluación de la función metabólica hepática se realiza mediante pruebas con marcadores o sustancias exógenas que requieren biotransformación hepática previo a su eliminación, y cuyo metabolismo está mínimamente influenciado por el flujo sanguíneo hepático o la derivación portal. Estos marcadores de índice de EH bajo son: la cafeína, la antipirina y el midazolam. La prueba de antipirina es la prueba más usada para evaluar la correlación entre el metabolismo hepático y el grado del daño hepático (*Figg WD., et al 1995; Burra P., et al 2004*) debido a que su metabolismo hepático depende de la actividad de varias isoformas de la CYP450, (citocromo P450 1A2 [CYP1A2], citocromo P450 2B6 [CYP2B6], citocromo P450 2C8 [CYP2C8], citocromo P450 2C9 [CYP2C9], citocromo P450 2C18 [CYP2C18] y CYP3A4) (*Engel G., et al 1996; Figg WD., et al 1995*). En cambio, la cafeína es un marcador útil para cuantificar la actividad de la CYP1A2 porque se metaboliza principalmente por la CYP1A2 y se correlaciona con las diferentes categorías de la clasificación de Child–Pugh (*Bechtel YC., et al 2000; Begas E., et al 2007*). En el caso del midazolam, éste es un marcador útil en la evaluación del CL de los sustratos de CYP3A, ya que su biotransformación es exclusivamente catalizada por la CYP3A (en intestino e hígado) (*Rogers JF., et al 2003*). Por último, la evaluación del metabolismo de la CYP3A y CYP1A2 en los pacientes con cirrosis e IH leve y grave (Child-Pugh A y C) que tienen una disminución progresiva del flujo hepático se realiza mediante la monoetilglicinexilidina debido a que ésta tiene un índice de EH alto ($EH > 0,7$) y una eliminación dependiente tanto del flujo sanguíneo hepático como de la función metabólica hepática, y se estima que el CL de los

fármacos con un índice de EH alto o intermedio ($EH > 0,7$; $<0,3$ $EH >0,7$) pierdan su dependencia al flujo sanguíneo y se comporten como fármacos de EH de capacidad limitada en los pacientes con cirrosis (*Oellerich M., et al 2001; Orlando R., et al 2004*).

1.5.5 Clasificación de la insuficiencia hepática

Las dos clasificaciones de IH usadas tradicionalmente son: la clasificación de Child-Pugh (*Pugh RN., et al 1973*) y el modelo para la enfermedad hepática terminal (MELD, del inglés Model for End Stage Liver Disease) (*Malinchoc M., et al 2000*). Estas clasificaciones agrupan a los pacientes según el grado de IH, informan sobre el pronóstico de la IH, y representan una estimación cuantitativa indirecta de la reserva de la función hepática y la capacidad del hígado de regeneración tras las intervenciones terapéuticas agresivas incluida la cirugía de trasplante hepático. En este contexto y debido a que estas clasificaciones no representan fehacientemente la reserva hepática de los pacientes con metástasis hepáticas, el grupo de trabajo de disfunción de órganos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-ODWG, del inglés National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group) desarrolló posteriormente una clasificación de IH más simple para identificar mejor a los pacientes con IH causada por el cáncer y que éstos puedan incluirse y tratarse en los ensayos clínicos (*Patel H., et al 2004*). Sin embargo, ninguna de las clasificaciones mencionadas nos da información sobre la capacidad cuantitativa del hígado para la eliminación de fármacos debido a la ausencia de marcadores endógenos establecidos y adecuados de medición de la función hepática como se mencionó previamente.

La clasificación de Child-Pugh se basa en dos variables clínicas (encefalopatía y ascitis) y tres variables bioquímicas (bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina) de IH. La versión actual de la clasificación es una versión modificada de la clasificación original en la cual se cambió la variable estado nutricional por el tiempo de protrombina (*Pugh RN., et al 1973; Child CG., et al 1964*). A cada variable se le asigna 1, 2 o 3 puntos dependiendo del

grado de modificación de la variable por la enfermedad hepática (encefalopatía 1 (ausente), 2 (leve), 3 (grave o coma); ascitis 1 (ausente), 2 (controlada), 3 (refractaria); bilirrubina 1 ($<34\mu\text{mol/L}$), 2 ($34\text{-}51\mu\text{mol/L}$), 3 ($>51\mu\text{mol/L}$); albúmina 1 ($>35\text{g/L}$), 2 ($28\text{-}35\text{g/L}$), 3 ($<28\text{g/L}$); tiempo de protrombina 1 (<4), 2 ($4\text{-}6$), 3 (>6) (*Pugh RN., et al 1973*). La suma de los puntos asignados a cada variable representa la puntuación final de la clasificación y nos indica el grado de gravedad de la IH definida como: Child A (IH leve) puntuación 5-6, Child B (IH moderada) puntuación 7-9, y Child C (IH grave) puntuación 10-15. A pesar de que esta clasificación fue desarrollada como un marcador pronóstico de los pacientes con IH sometidos a la transección de las varices esofágicas (*Child CG., et al 1964; Pugh RN., et al 1973; Durand F., et al 2005*) y de sus limitaciones es la clasificación más usada en la práctica clínica y estudios clínicos (*Durand F., et al 2005*).

Las limitaciones propias de la clasificación de Child-Pugh son: 1) inclusión de dos variables que se correlacionan estrechamente entre sí (albúmina y factores de la coagulación) dando lugar a una sobrevaloración de su peso en la puntuación final, 2) puntos de corte arbitrarios de las variables cuantitativas, 3) homogeneidad del peso de todas las variables en la puntuación final, 4) la S_{CR} no está incluida en las variables y es un factor pronóstico importante, y 5) la puntuación de las variables clínicas (encefalopatía y ascitis) está basada en evaluaciones subjetivas y puede estar alterada por el tratamiento u otros factores (*Fernandez-Esparrach G., et al 2001; Angermayr B., et al 2003; Longheval G., et al 2003; Malinchoc M., et al 2000*). Además, esta clasificación tiene otras limitaciones añadidas cuando se usa en pacientes con cáncer debido a que fue validada en pacientes con EHC de diferentes etiologías (*Fernandez-Esparrach G., et al 2001; Merkel C., et al 2000; Hartmann JJ., et al 2000; Mansour A., et al 1997; Gluud C., et al 1988; Planas R., et al 2004; Shetty K, et al 1997; van Dam GM., et al 1999; Zeitoun G., et al 1999; Barbara L., et al 1992*) y no se validó en la población general ni en los pacientes con cáncer y metástasis hepáticas. En esta situación, los pacientes con cáncer que presentan una puntuación de 5-6 puntos correspondiente a la categoría Child A (IH leve) no siempre presentan una correlación entre dicha puntuación y la disfunción hepática causada por el cáncer debido a que, por ejemplo, los signos y/o síntomas de encefalopatía sin signos clínicos o bioquímicos de enfermedad hepática (niveles de BT, albúmina y tiempo de protrombina normales) se deben a

metástasis en el sistema nervioso central, o la ascitis se relaciona con metástasis peritoneales y la hipoalbuminemia, en general, se relaciona con la alteración del estado nutricional. Finalmente, los pacientes con cáncer e IH grave (Child C) rara vez reciben tratamiento antineoplásico porque esta puntuación nos indica que el paciente tiene un mal pronóstico de supervivencia a corto plazo.

Por otro lado, la clasificación de Child-Pugh no tiene en cuenta que los pacientes con cáncer y metástasis hepáticas presentan frecuentemente los niveles plasmáticos de AST y ALT aumentados sin alteración de la BT, factores de la coagulación u otros signos clínicos de IH; y este deterioro de la función hepática no es detectado por la clasificación de Child-Pugh.

La clasificación de MELD está basada en tres variables bioquímicas: BT, S_{CR} y tiempo de protrombina (INR, del inglés international normalized ratio) y su puntuación se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{MELD} = 9.57 \times \log_e (S_{CR} \text{ mg/dL}) + 3.78 \times \log_e (\text{BT mg/dL}) + 11.20 \times \log_e (\text{INR}) + 6.43$$

Esta clasificación se validó en EHC y predice la supervivencia de los pacientes sometidos a una derivación transyugular portosistémica intrahepática (TIPS, del inglés transjugular intrahepatic portosystemic shunt) (*Malinchoc M., et al 2000*), la mortalidad de los pacientes con cirrosis hospitalizados y ambulatorios a excepción de los pacientes postrasplante hepático (*Wiesner RH., et al 2001; Kamath PS., et al 2001; Forman LM., et al 2001; Wiesner R., et al 2003; Said A., et al 2004; Sharma P., et al 2004; Desai NM., et al 2004*).

La clasificación de MELD es robusta y eficiente. Es el índice pronóstico de EHC y cirrosis más usado en hepatología (*Kamath PS., et al 2007; Amitrano L., et al 2005; Alessandria C., et al 2005; Schepke M., et al 2006; Evans LT., et al 2003; Schmidt LE., et al 2007; Taylor RM., et al 2006; Srikureja W., et al.2005; Dunn W., et al 2005; Cholongitas E., et al 2006*) aunque no es un buen índice pronóstico en los pacientes con EHC sin cirrosis. Sus ventajas con

respecto a la clasificación de Child-Pugh se basan en la inclusión de la variable de función renal (S_{CR}) y que todos sus parámetros son objetivos (tabla 9) (Kamath PS., et al 2007; Kamath PS., et al 2001; Wiesner R., et al 2003). Las guías de estudios clínicos de disfunción hepática de la FDA y la EMA no la mencionan y lo que coincide con el hecho que los pacientes con cirrosis están excluidos de la mayoría de los estudios clínicos en pacientes con cáncer IH (Pinter M., et al 2016; FDA U.S. Food & Drug Administration. *Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling* 2003; EMA *Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function* 2005). Sin embargo, el uso de MELD podría ayudar a responder la pregunta clínica si un paciente diagnosticado de cirrosis hepática y cáncer de origen no hepático es candidato a tratamiento antineoplásico teniendo en cuenta el pronóstico de la EHC (cirrosis) además del cáncer (Cabibbo G., et al 2012; Pinter M., et al 2016).

Tabla 9. Comparación de las clasificaciones de Child-Pugh y MELD (Durand F., et al 2005).

	Child- Pugh	MELD
Número de variables de puntuación	5	3
Variables cuantitativas	3/5	3/3
Selección de variables	Empírico	Estadístico
Variables están ponderadas de acuerdo a su influencia	No	Sí
Efecto techo para las variables cuantitativas	Sí	No
Transformación logarítmica de las variables	No	Sí
Uso de fórmulas	No	Sí
Variables subjetivas	Sí	No
Tipo de puntuación	Discreto	Continuo
Uso en la práctica clínica por oncólogos	No	No
Uso en la práctica clínica por hepatólogos	Sí	Sí
Estudios clínicos en Oncología	A veces	No

MELD: del inglés Model for End Stage Liver Disease.

Algunos autores sostienen que MELD no es superior a Child-Pugh (Botta F., et al 2003; Cholongitas E., et al 2005; Degre D., et al 2004) porque hay estudios que no demostraron sus superioridad (tabla 10) (Durand F., et al 2005).

Tabla 10. Comparación de la precisión y exactitud de la clasificación de Child-Pugh y MELD como marcador pronóstico en los pacientes TIPS, cirrosis y EHC.

Pacientes	N	Mortalidad	Concordancia estadística		Predictor de supervivencia	Bibliografía
			CP	MELD		
TIPS	282	3 meses	0.84	0.87	MELD	<i>Kamath PS., et al 2001.</i>
TIPS	475	1 año 3 meses 1 año	0.78 0.7 0.66	0.73 0.72 0.66	CP y MELD son similares	<i>Angermayr B., et al 2003.</i>
TIPS	162	1 año 3 meses 1 año	0.71 0.67 0.74	0.72 0.73 0.73	CP es mejor que MELD	<i>Schepke M., et al. 2006.</i>
Cirrosis	129	1 año	0.69	0.67	CP y MELD son similares	<i>Botta F., et al 2003.</i>
Cirrosis	3437	3 meses	0.76	0.83	MELD es mejor estadísticamente significativo	<i>Wiesner RH., et al 2003.</i>
Cirrosis	137	3 meses	0.72	0.70	CP y MELD son similares	<i>Degre' D., et al 2004.</i>
EHC	1611	3 años	0.83	0.79	CP y MELD son similares	<i>Said A., et al 2004.</i>

CP: Child-Pugh, TIPS, del inglés transjugular intrahepatic portosystemic shunt, EHC: enfermedad hepática crónica, MELD del inglés Model for End Stage Liver Disease, N: número de pacientes

Las puntuaciones de la clasificación MELD <9 y ≥ 40 están correlacionados con tasas de mortalidad a los 3 meses del 1,9% y del 71,3% respectivamente; mientras que la puntuación de Child-Pugh <7 y 13-15 con tasas de mortalidad del 4,3% y del 40,1% (*Wiesner RH., et al 2003*). Se incorporó Δ MELD para mejorar el valor pronóstico de MELD basado en la magnitud y dirección del cambio de la puntuación de MELD durante 30 días (*Kamath PS., et al 2007*) pero tuvo limitaciones (ausencia de puntos de corte discriminatorios entre los grados de IH y un cálculo que limita su uso en la práctica clínica (*Malinchoc M., et al 2000; Kamath PS., et al 2001*)).

Por otro lado, el NCI-ODWG desarrolló una clasificación de IH con un enfoque diferente para identificar pacientes con IH y cáncer. La clasificación del NCI-ODWG se basa sólo en dos variables bioquímicas (BT y AST) y consta de cuatro categorías: 1) función hepática

normal (valores de BT y AST iguales o por debajo del límite superior normal [LSN]), 2) IH leve (BT $1-1,5 \leq x$ LSN or AST > LSN), 3) IH moderada (BT $1,5-3 \times$ LSN, cualquier AST), 4) IH grave (BT $3-10 \times$ LSN, cualquier AST) (*Patel H., et al 2004*). Sus ventajas respecto a la clasificación de Child-Pugh son: simplicidad, representa mejor el grado de IH de los pacientes con metástasis hepáticas desde un punto de vista terapéutico, vincula a los pacientes con los criterios de inclusión de los estudios clínicos basados en los valores de AST, ALT y BT (tabla 11), evidencia del uso de dichos parámetros bioquímicos en algunos estudios clínicos de antineoplásicos en pacientes con IH (p. ej. etopósido, capecitabina) (*D'Incalci M., et al 1986; Twelves C., et al 1999; Donelli MG., et al 1998*).

La comparación de las clasificaciones de Child-Pugh y NCI-ODWG (tabla 11) se realizó por primera vez en el estudio fase 1 de mesilato de imatinib en pacientes con IH causada por metástasis hepáticas (excepto un paciente con síndrome de Gilbert) que fueron estratificados en cuatro grupos siguiendo los criterios de la clasificación del NCI-ODWG y se calculó también la puntuación de la clasificación de Child-Pugh para cada paciente. De dicha comparación resultó que los grupos con función hepática normal e IH leve del NCI-ODWG se correlacionaron con el grupo Child A y esta población generalmente no requiere un ajuste de dosis de los fármacos antineoplásicos a la función hepática. Mientras que, los grupos de pacientes con IH moderada y grave del NCI-ODWG se correlacionaron con los grupos Child-Pugh B y C respectivamente, y éstos podrían requerir un ajuste de dosis (*Patel H., et al 2004; Ramanathan RK., et al 2008*). En función de estos resultados, la clasificación del NCI-ODWG se consideró objetiva, simple y de fácil uso en pacientes ambulatorios y su uso se implementó en algunos estudios clínicos y en la práctica clínica. Sin embargo, esta clasificación nunca se validó en pacientes con cirrosis (*Cabibbo G., et al 2012*) por lo que no sería apropiado su uso en pacientes con cáncer e IH causada por la EHC (cirrosis) a pesar que incluye la BT. Esto explicaría, en parte, por qué la clasificación de Child-Pugh se continuó usando en los estudios clínicos en pacientes con cáncer e IH (*Takimoto CH., et al 2004; Csonka D., et al 2016; Siegel-Lakhai WS., et al 2006; Miller AA., et al 2007; Sarantopoulous J., et al 2017*) como se detallará en el apartado diseños de estudios clínicos en disfunción de órganos (tabla 14).

Tabla 11. Clasificación de la función hepática según la clasificación del NCI-ODWG y la clasificación de Child-Pugh (*Patel H., et al 2004; Ramanathan RK., et al 2008; Pugh RN., et al 1973*).

Clasificación de la función hepática	NCI-ODWG		Child-Pugh	
	Grupo	Parámetros bioquímicos de la función hepática	Grupo (Child)	Puntuación
Normal	1	BT ≤ LSN, AST ≤ LSN		
IH leve	2	BT 1-1,5 ≤ xLSN, o AST > LSN	A	5-6
IH moderada	3	BT 1,5-3 x LSN, Cualquier AST	B	7-9
IH grave	4	BT 3-10 x LSN, Cualquier AST	C	10-15

NCI-ODWG: del inglés, National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; BT: bilirrubina total; IH: insuficiencia hepática; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior normal

Finalmente, ninguna de las clasificaciones da información cuantitativa sobre la capacidad del hígado para metabolizar los fármacos, pero se puede decir que la clasificación del NCI-ODWG da una aproximación de la capacidad metabólica del hígado de los pacientes con cáncer e IH.

1.6 Impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de los fármacos

La alteración de la función hepática puede afectar la farmacocinética de los fármacos debido a que el hígado desempeña un rol central en la cinética de la absorción, distribución metabolismo y excreción (ADME) de la mayoría de los fármacos y muchos de sus metabolitos activos o inactivos. En la EHC el hígado sufre cambios estructurales y fisiopatológicos que tienen un impacto cuantitativo en la farmacocinética hepática (p. ej. en el hígado cirrótico el CL_H del fármaco está disminuido un 50% aproximadamente) (*Hung DY., et al 2002; Le Couteur DG., et al 2005*). En esta situación el aclaramiento hepático intrínseco (CL_{int}) está disminuido debido a la presencia de hepatocitos dañados (teoría de las células enfermas); y el CL_H de los fármacos con una EH alta también está disminuido debido a desvíos intrahepáticos y disminución de la permeabilidad de sinusoides hepáticos (teoría de los hepatocitos intactos) (*Morgan DJ., et al 1995*).

El CL_H de un fármaco se define como el volumen de sangre del que el hígado elimina completamente el fármaco por unidad de tiempo en función del flujo sanguíneo hepático (QH) y el índice de EH del fármaco. La relación entre los tres parámetros se describe en la siguiente ecuación:

$$CL_H = QH \times EH$$

Esta ecuación está basada en el modelo de equilibrio venoso en el que el cálculo del CL_H se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$CL_H = QH \times \frac{f_u \times CL_{int}}{QH + f_u \times CL_{int}}$$

donde QH es flujo sanguíneo hepático, fu es fracción del fármaco no unida a proteínas y CL_{int} es aclaramiento hepático intrínseco (*Verbeeck RK. 2008*).

El CL_{int} de un fármaco representa la capacidad del hígado para eliminar la fracción del fármaco no unido a proteínas del torrente sanguíneo mediante el metabolismo hepático y excreción biliar cuando no existe una limitación del flujo sanguíneo relacionado con el transporte o el metabolismo del fármaco libre. El CL_{int} depende de la actividad de las enzimas del metabolismo hepático y los transportadores de los canalículos sinusoidales (*Liu L., et al 2005*).

Por consiguiente, tendremos fármacos con un índice de EH alto ($EH > 0.7$, p. ej. doxorrubicina administrada por vía arterial hepática), fármacos con un índice de EH bajo ($EH < 0.3$, p. ej. ciclofosfamida), o fármacos con un índice de EH intermedio ($0.3 < EH < 0.7$, p. ej. perfusión i.v. de doxorrubicina) (*Verbeeck RK. 2008; August DA., et al 1995; Juma FD., et al 1979*). El metabolismo de los fármacos con un índice de EH alto (dependiente del flujo sanguíneo) es altamente sensible a los cambios del flujo sanguíneo hepático y relativamente insensible a los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas o a los cambios del metabolismo enzimático hepático (CL_{int}). De tal manera que las enfermedades hepáticas (p.ej. cirrosis, tumor primario hepático o metástasis hepáticas) que tienen alteración del flujo sanguíneo hepático y derivación portosistémica con oclusión de la vena porta o infiltración directa de la vena porta con compromiso del suministro vascular del parénquima hepático sano tendrán un efecto significativo en el CL_H de estos fármacos, sobre todo en los fármacos de administración por vía oral (VO). Por el contrario, el CL_H de los fármacos con un índice de EH bajo ($EH < 0,3$) es sensible a los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas y al CL_{int} del fármaco siempre que la unión a proteínas plasmáticas sea elevada (*Delcò F., et al 2005; Sun H., et al 2016*). Finalmente, la EH de los fármacos con EH intermedia (30%-60%) estará afectada por los cambios en cualquiera de los factores determinantes de la EH (QH, CL_{int} , or fu) (*Delcò F., et al 2005; Verbeeck RK. 2008*).

Por tanto, en los fármacos con un índice de EH bajo e intermedio se debe tener en

cuenta la afectación de las proteínas plasmáticas, el metabolismo hepático y los transportadores que se detalla a continuación.

El porcentaje del fármaco unido a las proteínas plasmáticas en los pacientes con EHC estará disminuido debido a que estos pacientes presentan: 1) reducción de la tasa de síntesis de albúmina y α 1-GPA, 2) acumulación de compuestos endógenos (p. ej. BT) que son capaces de inhibir la unión a proteínas de ciertos fármacos y/o 3) cambios cualitativos de la albúmina y α 1-GPA que afectará la unión a proteínas plasmáticas. Estos cambios afectarán también el Vd, particularmente, en pacientes con ascitis, dependiendo de la lipofilidad del fármaco (*MacKichan JJ. 2006; Sun H., et al 2016*).

La EHC afecta el metabolismo hepático debido al deterioro de las reacciones de oxidación y capilarización sinusoidal y disminución de la función de las enzimas del metabolismo de la fase I (CYP450), sensible a la falta de oxígeno. Asimismo, el CL_H de los fármacos que sufren metabolismo de fase I no está afectado siempre en la misma magnitud debido a que la disminución de la actividad de las enzimas CYP450 en la EHC es variable y no es uniforme para todas las isoformas. En la etapa temprana de la EHC se espera que la actividad de la CYP2C19 esté disminuida mientras que CYP1A2, CYP2D6 y CYP2E1 presentarán una actividad normal o casi normal. Por el contrario, en la etapa terminal de la EHC CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 tendrán una actividad disminuida mientras que con una afectación intermedia del hígado por la EHC estas enzimas estarán más o menos afectadas (*Frye RF., et al 2006*). La enzima CYP3A4 es responsable de catalizar el metabolismo de más del 50% de los fármacos. La CYP3A4 es una isoforma de la CYP450 que se expresa en el hepatocito de todos los sujetos mientras que la isoforma CYP3A5 está expresada sólo entre 17% y 50% de los sujetos caucásicos (*Daly AK. 2006; Lin YS., et al 2002*). La especificidad del sustrato de ambas se superpone en gran medida y por este motivo la contribución de CYP3A5 no está clara. Sin embargo, debido a la correlación en la disminución de las dos enzimas cuando ambas están expresadas, el CL de los fármacos metabolizados por CYP3A4/3A5 (e.j. midazolam, nifedipino, everolimus) puede estar disminuido en los pacientes con EHC (*Chalasani N., et al 2001*).

En cambio, la EHC no afecta las reacciones de conjugación (p.ej. glucuronidación, acetilación, etc) o las afecta en menor extensión (*McLean AJ., et al 1991; Elbekai RH., et al 2004; Hoyumpa AM., et al 1991; Levy M., et al 1998*) por lo que el metabolismo y el CL_H de los fármacos que son metabolizados sólo por las enzimas de conjugación no estarán afectados, aunque la afectación de la glucuronidación es controvertida. Algunos autores sostienen que la actividad de esta vía enzimática no disminuye debido a que podría haber activación de las enzimas UGT resistentes a la lesión hepática (*Hoyumpa AM., et al 1991; Furlan V., et al 1999*) o porque la glucuronidación extrahepática parece estar aumentada y contribuir sustancialmente al CL total del fármaco (p. ej. morfina en los pacientes con cirrosis) (*Hoyumpa AM., et al 1991; Mazoit JX., et al 1990; Crotty B., et al 1989; Parker G., et al 1996*). Sin embargo, otros autores postulan que la glucuronidación hepática está afectada en los pacientes con cirrosis basado en los resultados de una serie de estudios que demostraron su afectación dependiendo de la gravedad de la cirrosis (*Hasselström J., et al 1990; Crotty B., et al 1989; Macdonald JI., et al 1992; Hildebrand M., et al 1990; Marcellin P., et al 2001; Taburet AM., et al 1990*).

El deterioro del CL_H y el CL_{int} de un fármaco en pacientes con cirrosis puede estar afectado por el deterioro de la excreción biliar y los mecanismos adaptativos y compensatorios que evitan la acumulación hepatocelular de los componentes biliares potencialmente tóxicos (p. ej. aumento de las bombas de eflujo hepatocelular en colestasis prolongada) debido a la afectación de los transportadores (*Zollner G., et al 2003; Kullak-Ublick GA., et al 1996; Briz O., et al 2002; Kramer W., et al 1992*). Los OATP son proteínas transmembranas pertenecientes a la superfamilia SLC localizados en la membrana basolateral de las células epiteliales, altamente expresados en el hígado, y sus sustratos son compuestos endógenos (p. ej. ácidos biliares, bilirrubina, hormonas tiroideas, conjugados esteroideos) y algunos fármacos caracterizados en función de los OATP (*Kalliokoski A., et al 2009; Thakkar N., et al 2015*). Los transportadores OATP1B1 (OATP1B1, del inglés organic anion-transporting polypeptide 1b1), OATP1B3 (OATP1B3, del inglés organic anion-transporting polypeptide 1b3) y OATP2B1 (OATP2B1, del inglés organic anion-transporting polypeptide 2b1) son transportadores hepáticos de fármacos específicos que pueden estar afectados en la IH (*Kalliokoski A., et al 2009*). Se sabe que la

EHC afecta la expresión y función de las proteínas transportadoras de los fármacos y toxinas con una reducción del 56% al 67%, pero este efecto no es homogéneo para todas las etiologías de la EHC. En general, la expresión de proteínas transportadoras por gramo de hígado en los hígados con cirrosis alcohólica está disminuida comparada con los hígados sanos. Sin embargo, la expresión de MPR3 está aumentada mientras que MATE1 (MATE1, del inglés multidrug and toxin extrusión 1), MRP2 (MRP2, del inglés multidrug resistance-associated protein 2), OATP2B1, P-gp permanecen sin cambios. Por el contrario, se observó que en los hígados cirróticos por virus de la hepatitis C la expresión de MATE1 está aumentada, mientras que la expresión de BSEP (BSEP, del inglés bile salt export pump), MRP2, NTCP (NTCP, del inglés sodium/taurocholate cotransporting polypeptide), OATP1B3, OCT1 y P-gp está disminuida, y BCRP (BCRP, del inglés breast cancer resistance protein), MRP3 (MRP3, del inglés multidrug resistance-associated protein), OATP1B1 y 2B1 no presentan cambios. Estas diferencias sugieren que hay una regulación diferencial de la expresión de los transportadores dependiente de la etiología de la cirrosis (*Wang Li., et al 2016*). En el carcinoma hepatocelular la expresión de los transportadores es heterogénea (p.ej. OATP1B1, OATP1B3 y NTCP están muy disminuidos) (*Thakkar N., et al 2015; Han S., et al 2013*). Estos resultados son consistentes con los resultados de estudios in vitro que demostraron una absorción de los ácidos biliares disminuida en las líneas celulares de carcinoma hepatocelular debido a la disminución de la expresión de NTCP y OATP1B1 y un riesgo de toxicidad hepática aumentado porque los hepatocitos presentan niveles de expresión de NTCP y OATP1B1 conservados y sobresaturados por los complejos sales biliares-fármaco antineoplásico (*Zollner G., et al 2005; Libra A., et al 2006*). Por el contrario, la expresión de otros OATP (p.ej. OATP2A1, OATP3A1, OATP4A1 y OATP5A1) está aumentada en el carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y metástasis hepáticas (*Buxhofer-Ausch V., et al 2013; Wlcek K., et al 2011*).

Por último, el CL_H de los fármacos eliminados por excreción biliar estará afectado también en función de los desvíos intrahepáticos (*McLean AJ., et al 1991; George J., et al 1995; George J., et al 1995; Furlan V., et al 1999*). Sin embargo, el deterioro de la capilarización sinusoidal y disminución del QH no se correlacionó con las diferentes etapas de la EHC (*McLean AJ., et al 1991; Frye RF., et al 2006*).

1.7. Manejo de fármacos antineoplásicos en insuficiencia hepática

La mayoría de los fármacos antineoplásicos tienen un índice terapéutico estrecho y los cambios en la función hepática pueden afectar la farmacocinética de los mismos y por tanto la seguridad. Debido a que la mayoría de los fármacos antineoplásicos sufren metabolismo hepático (p. ej. paclitaxel, doxorubicina, ixabepilona, capecitabina) (*Stage TB., et al 2018; August DA., et al 1995; Takimoto CH., et al 2006; Twelves C., et al 1999*) se requerirá un ajuste de dosis para cada individuo con IH cuando el fármaco sufre metabolismo hepático y excreción biliar (*Verbeeck RK., et al 2008; Delcò F., et al 2005*).

El ajuste de dosis de los fármacos en la IH es más complejo que en la IR porque los marcadores endógenos de la función hepática tienen limitaciones para cuantificar el grado de disfunción hepática y la IH desde un punto de vista farmacocinético es más compleja que la IR. El CL_R depende del FG, secreción tubular y reabsorción tubular, pero en la mayoría de los fármacos sólo está involucrado el FG (*Tett SE., et al 2003; Matzke GR., et al 2006*). Mientras que el CL_H depende de varios parámetros hepáticos farmacocinéticos (CL_{int} , QH, EH) y éstos están en estrecha relación con las diferentes vías de metabolismo y excreción hepática. Asimismo, las modificaciones que puedan sufrir los parámetros farmacocinéticos hepáticos dependen de una fisiopatología hepática de la EHC muy compleja y diferente para cada etiología de la EHC. Las modificaciones que se producen en los diferentes componentes del tejido hepático (hepatocito, canalículos biliares, vascularización hepática y portal) pueden afectar todos los parámetros hepáticos farmacocinéticos (CL_{int} , QH, EH) o alguno de ellos dependiendo de la extensión y del tipo de daño hepático. Por tanto, la población con IH es heterogénea porque el hígado sufre diferentes cambios fisiopatológicos bien sea por EHC, carcinoma hepatocelular y/o metástasis hepáticas (*Verbeeck RK. 2008; Liu L., et al 2005; Delcò F., et al 2005; Sun H., et al 2016*).

El ajuste de dosis de los fármacos antineoplásicos en la IH depende también de las propiedades farmacocinéticas del fármaco en relación con las vías del metabolismo hepático y del CL del fármaco y/o metabolitos activos involucrados, por lo que se deberá tener en cuenta las características farmacocinéticas del fármaco (metabolismo hepático de la fase 1 y/o fase 2, excreción biliar, unión a proteínas e índice de EH) para estimar la afectación de AUC (AUC, del inglés area under the curve) CL_H y CL total del fármaco en la IH.

Además de las limitaciones que ofrece la clasificación de Child-Pugh en los pacientes con cáncer que se han comentado en este trabajo de tesis, el uso de la clasificación de Child-Pugh para el ajuste de dosis en los pacientes con cáncer e IH presenta cierta dificultad para su implementación en la práctica clínica. No todos los datos de farmacocinética y seguridad de los fármacos antineoplásicos en IH se basan en la clasificación de Child-Pugh (*Spray JW., et al 2007*). La ausencia de datos de ajuste de dosis de fármacos antineoplásicos basado en la clasificación de Child-Pugh se debe a tres motivos: 1) el fármaco no fue estudiado en pacientes con disfunción hepática, 2) los estudios en pacientes con cáncer y disfunción hepática usaron la clasificación del NCI-ODWG o una clasificación arbitraria (p. ej. pazopanib, erlotinib) (*Shibata SI., et al 2013; Miller AA., et al 2007*), o 3) los estudios usaron la clasificación de Child-Pugh pero sólo fueron tratados pacientes con Child A y/o Child B (p. ej. eribulina) (*Witteveen P., et al 2010; Devriese LA., et al 2012*).

No obstante, el ajuste de dosis en los pacientes con cáncer e IH basado en las cualquiera de las clasificaciones previamente mencionadas está justificado basado en la evidencia de su uso (*D'Incalci M., et al 1986; Twelves C., et al 1999; Donelli MG., et al 1998; Patel H., et al 2004; Ramanathan RK., et al 2008*).

1.8. Diseños de estudios clínicos en disfunción de órganos

Los estudios clínicos en pacientes con cáncer y disfunción renal y/o hepática son de vital importancia desde dos puntos de vista, el paciente y el fármaco. Los pacientes con IR y/o IH que tienen la oportunidad de ser incluidos en los estudios clínicos de disfunción de órganos de fármacos antineoplásicos presentan la ventaja de encontrarse ante las mismas oportunidades de tratamiento que los pacientes con función renal y hepática normal. Por otro lado, tanto si el fármaco está en desarrollo o comercializado, estos estudios permiten obtener información sobre la farmacocinética y seguridad de los fármacos antineoplásicos en estas poblaciones específicas. Estos estudios clínicos se desarrollan habitualmente en el marco de las recomendaciones generales de las guías publicadas por la FDA y EMA. Sin embargo, el diseño de los estudios clínicos en pacientes con cáncer e insuficiencia de órganos es más complejo y la interpretación de los resultados presenta ciertas peculiaridades y limitaciones. Los estudios clínicos de un fármaco en pacientes con disfunción de órganos presentan en general un abordaje de carácter predominantemente farmacocinético a diferencia de los estudios clínicos de fármacos antineoplásicos en pacientes con cáncer y disfunción de órganos, los cuales combinan en su abordaje principal la tolerancia y farmacocinética porque se trata de fármacos de índice terapéutico estrecho (*FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 2010; EMA Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function 2015; FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 2003; EMA Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function 2005*). En este contexto, el NCI-ODWG ha proporcionado ciertas instrucciones y protocolos para el diseño y ejecución de estudios clínicos en pacientes con cáncer y disfunción de órganos que dan solución a las limitaciones de este tipo de estudios y permiten que la implementación de este tipo de estudio clínico en pacientes con cáncer

sea más fácil (*NCI Protocol-CTEP-National Cancer Institute. NCI-ODWG renal dysfunction; Patel H., et al 2004; Mansfield AS., et al 2016*).

La realización de estudios clínicos en pacientes con cáncer e IR y/o IH en el pasado, previo a la publicación de las guías de la FDA y EMA, fue anecdótica (p. ej. carboplatino, antraciclinas y etopósido) (*Dobbs NA., et al.1998; Arbuck SG., et al 1986; D'Incalci M., et al 1986*). Estos estudios no fueron obligatorios debido a las dificultades metodológicas de implementación e interpretación de los resultados, y las estrategias de ajuste de dosis de los fármacos antineoplásicos se aplicaron fuera del presente marco regulatorio. Todas estas limitaciones llevaron a una situación de ausencia de resultados de seguridad y farmacocinética de la mayoría de los fármacos antineoplásicos en pacientes con disfunción de órganos. Pero el escenario de este tipo de estudios cambió con la adopción de las recomendaciones de las guías publicadas por la FDA, EMA y NCI-ODWG (*FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 2010; EMA Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function 2015; FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 2003; EMA Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function 2005*) y en las últimas dos décadas el número de estos estudios aumentó a pesar de que su implementación es compleja y la interpretación de los resultados es a veces dificultosa.

Por otra parte, se debe destacar que la evaluación preclínica farmacológica de los nuevos fármacos en Oncología permite evaluar las propiedades farmacocinéticas del fármaco y su actividad farmacológica (efecto) y dicha información es relevante para el desarrollo clínico del fármaco. Los estudios de farmacología experimental se pueden llevar a cabo mediante estudios in vitro (en líneas celulares) o in vivo (en modelos animales). Sin embargo, los modelos animales disponibles son modelos con función de órganos normales siendo una limitación cuando se desea diseñar un estudio clínico en pacientes con IR y/o IH debido a la ausencia de datos farmacológicos experimentales en modelos con IR y/o IH.

Con respecto al diseño de estudios clínicos en pacientes con IR o IH debe mencionarse que éstos pueden ser estudios completos o estudios reducidos. Los estudios completos incluyen un grupo control con función de órganos normal y todas las categorías de gravedad de IR y/o IH, mientras que los estudios reducidos sólo incluyen algunas de las categorías de IR y/o IH de la cual no se tiene datos y se desea investigar. Puntualmente, para ciertos fármacos que requieran administrarse en pacientes en tratamiento con hemodiálisis/diálisis peritoneal, existe la posibilidad de incluir esta categoría en un estudio clínico de diseño completo del fármaco o en un diseño de estudio reducido específico para los pacientes que se encuentran en la categoría de IR (*Paglialunga S., et al 2017*). Por último, en el caso de fármacos aprobados y registrados para una indicación o en la fase final de la investigación clínica y del cual se dispone de algunos datos de los parámetros de farmacocinética y toxicidad del fármaco en pacientes con IR y/o IH retrospectivos, se puede considerar la posibilidad de realizar un estudio de análisis farmacocinético poblacional (tabla 12).

Tabla 12. Diseños de estudios clínicos en pacientes con IR y/o IH

Diseños de estudios	Características
Estudio completo	<ol style="list-style-type: none"> 1) Estudio definitivo. 2) Incluye sujetos que abarcan el rango completo de IR y/o IH. 3) Igual "n" en cada grupo de pacientes. 4) Puede incluir un grupo control con función renal y/o hepática normal.
Estudio reducido o estudio por etapas	<ol style="list-style-type: none"> 1) Inicialmente incluye dos grupos (grupo de IR y/o IH y grupo control). 2) IR/IH no es clínicamente relevante. 3) si el estudio inicial muestra un efecto de la IR/IH se evaluará un grupo con IR/IH intermedia
Estudio farmacocinético poblacional	<ol style="list-style-type: none"> 1) Basado en estudios clínicos fase 2/3 previamente realizados. 2) Deben incluirse pacientes con IR/IH moderada y grave. 3) Ajuste de ausencia de igualdad entre pacientes con y sin disfunción orgánica.
Diálisis	<ol style="list-style-type: none"> 1) Sólo en IR. 2) Si el fármaco debe administrarse entre sesiones de diálisis. 3) Es poco probable que sea importante para la mayoría de los fármacos contra el cáncer. 4) Puede incluirse en un estudio completo de IR.

IR: insuficiencia renal; IH: insuficiencia hepática; n: número de sujetos

En relación a la interpretación de los resultados de los estudios clínicos de un fármaco en pacientes con cáncer e IR y/o IH, nos encontramos con dos aspectos fundamentales a tener en consideración: la significación estadística y la relevancia clínica de los resultados. Ambos tienen un impacto relevante en la recomendación del ajuste de dosis del fármaco en los pacientes con IR y/o IH, y puede ser difícil establecer la recomendación del ajuste de dosis o no para dicho fármaco. El estudio de eribulina en pacientes IR ilustra esta complejidad al mostrar que los parámetros de IR y los parámetros farmacocinéticos presentaron correlaciones lineales que sugirieron un efecto leve de la IR en la farmacocinética de la eribulina; pero dichas correlaciones no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, los pacientes con IR moderada presentaron AUC 50% mayor que en los pacientes con función renal normal postadministración de una dosis de eribulina de 1,4mg/m². Por consiguiente, se recomendó la dosis reducida de 1,1mg/m² de eribulina para los pacientes con IR moderada y grave, aunque los resultados no habían sido estadísticamente significativos (*Tan AR., et al 2015*).

En base a los resultados de los estudios existen cuatro escenarios posibles: 1) no son estadísticamente significativos y no tienen relevancia clínica, 2) no son estadísticamente significativos y tienen relevancia clínica, 3) son estadísticamente significativos y tienen relevancia clínica 4) son estadísticamente significativos y no tienen relevancia clínica. Pero a ello se añade la heterogeneidad de los métodos y las clasificaciones de IR usados en los distintos estudios (tabla 13). Por tanto, la interpretación de los resultados y recomendación del ajuste de dosis del fármaco investigado llevado al escenario de la práctica clínica es complejo.

Tabla 13. Estudios clínicos dirigidos a diferentes poblaciones con cáncer e IR y que usaron diferentes métodos de medición y estimación de la función renal y muestran diferentes escenarios basados en los resultados.

Fármaco y diseño del estudio	Población	Ecuación de FG	Significación estadística/ Relevancia clínica	Bibliografía
Panobinostat Estudio completo	Normal: $CL_{CR} \geq 80$ mL/min. Leve: $CL_{CR} \geq 50 - <80$ mL/min Moderado: $CL_{CR} \geq 30 <50$ mL/min. Grave: $CL_{CR} < 30$ mL/min [ODWG]	CL_{CR} medido en orina de 24h [ODWG]	No/No	Sharma S., et al 2015.
Pemetrexed Estudio completo	1A: FG ≥ 80 mL/min 1B: FG 60 -79mL/ min 2: FG 40-59mL/min 3A: FG 30 -39 mL/ min 3B: FG 20-29 mL/ min 4: FG <20mL/min	^{99m}Tc -DTPA Ecuación de Cockcroft–Gault.	Sí/Sí	Mita AC., et al 2006.
Abiraterona Estudio reducido	IRC etapa terminal en diálisis	MDRD	No/No	Marbury T., et al 2014.
Oxaliplatino Estudio completo	Normal: $CL_{CR} >60$ mL/min Leve: $CL_{CR} 40-59$ mL/min Moderado: $CL_{CR} 20-39$ mL/min Grave: $CL_{CR} <20$ mL/min [ODWG]	CL_{CR} medido en orina de 24h [ODWG]	Sí/No	Takimoto CH., et al 2003.
Idelalisib Estudio completo	Normal: $CL_{CR} >80$ mL/min Leve: $CL_{CR} 60-79$ mL/min Moderado: $CL_{CR} 30-59$ mL/min Grave: $CL_{CR} 15-29$ mL/min	Ecuación de Cockcroft–Gault	No/No (análisis de datos como estudio reducido)	Jin F., et al 2015.
Lenvatinib No incluye IRC terminal	Todas las categorías	ND	ND/Sí	Scott L., et al 2015.
Pralatrexato Estudio completo	Normal: $CL_{CR} >90$ mL/min Leve: $CL_{CR} 60-90$ mL/min Moderado: $CL_{CR} 30-60$ mL/min Grave: $CL_{CR} 30-15$ mL/min	Ecuación de Cockcroft–Gault	No/Sí	Kelly KR., et al 2016.
Olaparib No incluye IRC terminal	Normal: $CL_{CR} > 80$ mL/min Leve: $CL_{CR} 50 - 80$ mL/min Moderado: $CL_{CR} 31 a 50$ ml/min	ND	No/Sí	European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Lymparza: EPAR-Product information
Lenalidomida Estudio completo	Normal: $CL_{CR} \geq 80$ mL/min Leve: $CL_{CR} 80-50$ mL/min Moderado: $CL_{CR} 50-30$ mL/min Grave: $CL_{CR} < 30$ mL/min IRC terminal en diálisis	CL_{CR} medido en orina de 24h [ODWG]	Sí/Sí	Chen N., et al 2017.
Raltitrexed IR grave excluida	Normal: ^{51}Cr EDTA $CL > 65$ mL/min Leve-moderado: ^{51}Cr EDTA $CL 25-65$ mL/min	^{51}Cr EDTA Ecuación de Cockcroft–Gault	Sí/Sí	Judson I., et al 1998.
Gemcitabina Estudio completo	Normal: $CL_{CR} >80$ mL/min Leve: $CL_{CR} 79-60$ mL/min Moderado: $CL_{CR} 59- 30$ mL/min Grave: $CL_{CR} <30$ mL/min	^{51}Cr EDTA	No/No	Delaloge S., et al 2004.
Capecitabina Estudio completo	Normal: $CL_{CR} >80$ mL/min Leve: $CL_{CR} 80-51$ mL/min Moderado: $CL_{CR} 30-50$ mL/min Grave: $CL_{CR} <30$ mL/min	Ecuación de Cockcroft–Gault	No/Sí	Poole C., et al 2002.
Eribulina IRC leve excluida	Normal: $CL_{CR} \geq 80$ mL/min Moderado: $CL_{CR} 30-50$ mL/min Grave: $CL_{CR} 15-29$ mL/min	Ecuación de Cockcroft–Gault	No/Sí	Tan AR., et al 2015.
Vinflunina Estudio reducido	Moderado: $CL_{CR} 40-60$ mL/min Grave: $CL_{CR} 20-40$ mL/min	Ecuación de Cockcroft–Gault	Sí/Sí	Isambert N., et al 2014.
Mesilato de Imatinib Estudio completo	Normal: $CL_{CR} \geq 60$ mL/min Leve: $CL_{CR} 40-59$ mL/min Moderado: $CL_{CR} 20 -39$ mL/min Grave: $CL_{CR} <20$ mL/min [ODWG]	CL_{CR} medido en orina de 24h [ODWG]	Sí/No	Gibbons J., et al 2008.

CL_{CR} : aclaramiento de creatinina; FG: filtración glomerular; ODWG: del inglés, Organ Dysfunction Working Group; MDRD: del inglés, Modification of Diet in Renal Disease; IRC: insuficiencia renal crónica; ND: no disponible.

En lo que se refiere a los estudios clínicos en pacientes con IH, sus limitaciones son mayores respecto a los estudios clínicos en pacientes con IR. Por consiguiente, las recomendaciones de dosis definitivas para los pacientes con IH son difíciles de concluir y hay varios aspectos de estos estudios que requieren ser mencionados.

En cuanto al uso de los marcadores de función hepática, éste ha sido más controvertido que el uso de los marcadores de función renal. Como se mencionó anteriormente el CL_{CR} y/o el FG calculado en base a la determinación de la S_{CR} es el marcador por excelencia empleado en la mayoría de los estudios de IR. En cambio, con los primeros estudios de IH de fármacos antineoplásicos (p. ej. antraciclinas y etopósido) no hubo consenso para el uso de un mismo marcador de función hepática ni en la recomendación del ajuste de dosis en función de un punto de corte de un marcador. Los ajustes de dosis recomendados fueron totalmente empíricos en función de un marcador hepático lo que llevó a resultados contradictorios para un mismo fármaco (*Dobbs NA., et al 1998; Dobbs NA., et al 2003; Twelves CJ., et al 1989; Preiss R., et al 1987; Arbutck JG., et al 1986; D'Incalci M., et al 1986; Joel SP., et al 1996*).

En la misma línea de los estudios de IR, todos los estudios de IH no usaron la misma clasificación de IH y en algunos casos se usó una clasificación arbitraria basada en los resultados de los estudios farmacocinéticos previos de otros fármacos antineoplásicos (p. ej. oxaliplatino) (*Doroshov JH., et al 2003; Venook AP., et al 1998; Synold TW., et al 2007*). Pero los estudios de IH más recientes han incluido un grupo control (función hepática normal) en el diseño del estudio. De tal manera que este diseño garantiza la obtención de datos válidos y comparables para el análisis de los resultados en los pacientes con IH como muestra la tabla 14, excepto el estudio de gemcitabina que no incluyó pacientes con función hepática normal y consideró los datos de los estudios previos en pacientes con función normal de órganos para su comparación (*Venook AP., et al 2000*).

Tabla 14. Estudios clínicos fase 1 de fármacos antineoplásicos en pacientes con IH.

Fármaco	Diseño del estudio	Clasificación de IH (Estudio funcional)	Resultados	Bibliografía
Bortezomib	Normal: BT<LSN, AST<LSN Leve:BT≤LSN, AST >LSN o BT>1-1,5 x LSN, cualquier AST Moderada: >1,5-3 xLSN, cualquier AST Grave: BT>3 x LSN cualquier AST	ODWG (No)	No ajuste de dosis en IH leve IH moderada y grave dosis 0.7 mg/m ²	<i>Lo Russo P., et al 2012.</i>
Ixabepilona	A: BT<LSN AST <LSN B1: BT < LSN, AST >LSN; B2: LSN< B T<1.5x LSN, cualquier AST C: BT< 3x LSN, cualquier AST D: BT> 3x LSN, cualquier AST	ODWG (No)	B1 y B2: 40 mg/m ² C: 30mg/m ² D: 20mg/m ²	<i>Takimoto CH. et al 2006.</i>
Oxaliplatino	Normal: BT, AST, FA ≤ LSN Leve: BT ≤ LSN AST >LSN-2,5 xLSN, FA LSN-5x LSN Moderado: BT> LSN- 3mg/dL, AST >2,5 x LSN, FA>5x LSN Grave: BT> 3mg/dL, cualquier AST y FA. Trasplante: cualquier BT, AST, AP	Clasificación arbitraria (No)	Dosis 130 mg/m ² cada 21 d bien tolerada en todas las categorías y s/ alteración del CL	<i>Doroshov JH., et al 2003. Synold TW., et al 2007.</i>
Gemcitabina	I: AST ≤ 2xULN, BT <1.6mg/dL II: TB 1,6-7mg/dL, any AST	Clasificación arbitraria (No)	No ajuste de dosis. BT aumentada, mayor toxicidad.	<i>Venook AP., et al 2000.</i>
Topotecan	Normal IH: BT >1,2mg/dL	BT: criterio arbitrario (ICG; lorazepam; antipirina)	No ajuste de dosis Topotecan. AUC IH 2-4 veces > AUC función normal	<i>O'Reilly S., et al 1996.</i>
Irinotecan	I: BT ≤ 1xLSN II: BT 1,1 - 1.5LSN III: BT 1,51 -3,0 LSN IV: ≥ BT 3,1 x LSN AST<20 xLSN todos los grupos	Clasificación arbitraria (No)	I y II: D350 mg/m ² c/3 sem. III y IV: D 200 mg/m ² c/ 3 sem. BT aumentada asociado a AUC aumentada	<i>Raymond E., et al 2002.</i>
Paclitaxel	I: BT<1,5mg /dL, AST≤ 2xLSN II: BT1,6-3 mg/dL, cualquier AST III: BT > 3 mg/dL cualquier AST	Clasificación arbitraria sin grupo control (No)	Reducción de dosis en IH	<i>Venook AP., et al 1998.</i>
Capecitabina	Normal o casi normal: ≤2 puntos Leve- moderada: 5-9 puntos	Clasificación arbitraria y WHO sistema (No)	No ajuste de dosis Dosis de inicio 800mg/m ²	<i>Twelves C., et al 1999.</i>
Pazopanib	Normal: BT < LSN, ALT <LSN Leve B1: BT< LSN ALT>LSN; B2: LSN< BT<1,5x LSN, cualquier ALT; Moderada: BT < 3x LSN. cualquier ALT; Grave: BT > 3x LSN cualquier ALT	ODWG (No)	IH leve dosis 800 QD IH moderada y grave dosis 200 mg QD	<i>Shibata SI., et al 2013.</i>
Buparlisib	Normal Child A, B y C	Child-Pugh (No)	HI grave: ajuste de dosis.	<i>Csonka D., et al 2016.</i>
Idelalisib	Normal Child A: x>6m y AST≤10 LSN Child B:x>6m y AST≤10 LSN Child C:x>6m y AST≤10 LSN	CPT (No)	No ajuste de dosis. IH moderada y grave AUC 58% y 59% aumentada no estadísticamente significativo	<i>Jin F., et al 2015.</i>
Docetaxel (población asiática)	Normal Leve: AST, ALT, FA =< 5x LSN; BT normal Moderado: AST, ALT, FA 5-10x ULN, y/o BT 1-1,5x LSN	Child-Pugh ODWG (No)	Normal: 40 mg/m ² Leve: 30 mg/m ² Moderado:20 mg/m ²	<i>Syn NL., et al 2016.</i>

Eribulina	Normal Child A y B	Child-Pugh (No)	No ajuste de dosis en IH leve y moderada	Witteveen P., et al 2010; Devriese LA., et al 2012.
Enzalutamida	Normal Child A, B y C	Child-Pugh (No)	IH: AUC aumentada. No ajuste de dosis. Evaluó dosis única.	Krauwinkel W., et al 2017.
Erlotinib	1: AST ≥ 3 x LSN, B conjugada normal 2: B conjugada 1-7mg/dL, cualquier AST	Clasificación arbitraria. Sin grupo control (No)	Dosis reducida a 75mg en IH	Miller AA., et al 2007.
Tipifarnib	Normal Child A y B	Child-Pugh (No)	IH AUC aumentada Dosis 200mg es segura en Child A y no en Child B	Siegel-Lakhai WS., et al 2006.
Abiraterona	Normal Child A, B, y C	Child-Pugh (No)	AUC aumentada Child B y C. No ajuste de dosis en Child A y B. Contraindicada en Child C	Marbury T., et al 2014.
T-DM1	Normal Child A y B	Child-Pugh (No)	IH: CL acelerado s/cambios en AUC. No ajuste de dosis en IH	Li C., et al 2017.

BT: bilirrubina total; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; LSN: límite superior normal; FA: fosfatasa alcalina; B: bilirrubina; ODWG: del inglés, Organ Dysfunction Working Group; IH: insuficiencia hepática; ICG: del inglés, indocyanine green; AUC: del inglés, area under the curve; CL: aclaramiento. m: meses.

En las últimas dos décadas, el número de los estudios clínicos en pacientes con cáncer e IH aumentaron, pero éstos no son homogéneos en cuanto a la clasificación de IH usada (tabla 14) y pueden ofrecer ciertas limitaciones en la práctica clínica. En el caso del estudio de idelasilib, estudio completo con grupo control, éste usó la clasificación de Child-Pugh y permitió la inclusión de pacientes con niveles de AST o ALT hasta 10 veces el LSN. Este estudio concluyó que la IH no afecta la farmacocinética del idelasilib y que no es necesario un ajuste de dosis en la IH. Sin embargo, los resultados de este estudio tienen algunas limitaciones en la práctica clínica. La dosis investigada fue una dosis única de 150mg mientras que la dosis aprobada y recomendada del idelasilib es 150mg dos veces al día. El estudio permitió la inclusión de pacientes con AST aumentada hasta 10 veces el LSN, pero los autores no describen cuántos pacientes se incluyeron con AST basal aumentada y cuál fue la evolución de los mismos mientras que la ficha técnica menciona que si los pacientes presentan un aumento de AST/ALT igual o mayor a 5 veces el LSN se debe suspender idelasilib y tras la recuperación de AST/ALT se reiniciará idelasilib a una dosis reducida de 100mg. Además, la dosis de idelasilib en pacientes con IH grave no se pudo recomendar debido a la ausencia de datos en esta población. Los autores concluyeron que la hepatotoxicidad grave de algunos pacientes se asoció con la administración de dosis

múltiples de idelasilib y recomiendan su administración con estrecha monitorización en los pacientes con IH (*Jin F., et al 2015; FDA U.S Food & Drug Administration. Drug Approval package. Highlights of prescribing information. Zydelig® (idelalisib) tablets for oral use. European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Zydelig: EPAR- Product information*).

Del mismo modo que ocurre con los estudios de IR, algunos estudios de IH presentan resultados estadísticamente no significativos y relevancia clínica que sugiere la recomendación del ajuste de dosis del fármaco en los pacientes con IH como se muestra en la tabla 14. Por ejemplo, en el estudio de erlotinib no hubo una correlación significativa entre la puntuación de Child-Pugh, las concentraciones séricas de bilirrubina y el CL de erlotinib en los pacientes con IH. Ello podría deberse a que el erlotinib no se metaboliza a través de la UGT1A1 si no que sufre metabolismo de fase I (desmetilación de O, oxidación de acetileno e hidroxilación aromática y posterior conjugación de los metabolitos en fase II). En este caso la puntuación de Child-Pugh tampoco se correlacionó con el CL del fármaco y puede deberse a que la BT es su variable de mayor peso. Sin embargo, los autores concluyeron que la dosis recomendada de erlotinib en pacientes con IH es 75mg por día, con lo que resulta una vez más un ejemplo de la complejidad y desafío de los estudios de disfunción hepática (*Miller AA. et al 2007; Lu JF., et al 2006*).

La toma de decisión de ejecutar un estudio en pacientes con disfunción de órganos dependerá de las circunstancias en las que se requiera el estudio. Existen diferentes situaciones en las que se considera la realización de estudios clínicos de IR e IH (tabla 15 y 16). Dado que este tipo de estudios no es siempre obligatorio, se pueden justificar adecuadamente ante las autoridades regulatorias.

Tabla 15. Situaciones en las que hay necesidad de realizar un estudio clínico de un fármaco en una población con IR y en las que dicho estudio puede no realizarse siguiendo las guías de estudios clínicos.

¿Cuándo un estudio de IR se debe considerar?	FDA Sí	EMA Sí
Probabilidad de uso del fármaco en IR	✓	✓
Es probable que la IR afecte la farmacocinética y metabolitos del fármaco.	✓	✓
La dosis inalterada excretada en la orina es >30%	✓	
El fármaco se metaboliza y secreta principalmente en la bilis, la IR puede inhibir algunas vías de metabolismo hepático y transporte hepático e intestinal	✓	✓
Proteínas terapéuticas y productos biológicos con peso molecular (<69KDa)	✓	✓ (<69KDa)
IRC y diálisis, se estudiará en condiciones de diálisis y sin diálisis para determinar en qué medida la diálisis contribuye a la eliminación del fármaco y los metabolitos activos.	✓	✓
¿Cuándo los estudios de IR pueden no considerarse?	No	No
Fármacos volátiles	✓	✓
Administración de dosis única si la eliminación del fármaco/metabolito activo no es un problema de seguridad	✓	✓
Anticuerpos monoclonales	✓	✓
Otros: 1) fármacos sin absorción sistémica relevante, 2) fármacos de eliminación hepática con datos de seguridad que justifican que el ajuste de dosis no es necesario, aunque la exposición del mismo sea significativamente alta, 3) fármacos de eliminación hepática cuyo aumento de exposición en la IR son manejables en la práctica clínica, 4) fármaco que no se puede administrar en voluntarios sanos, no es factible un estudio.		✓

FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; IR: insuficiencia renal.

Tabla 16. Situaciones en las que hay necesidad de realizar un estudio clínico de un fármaco en una población con IH y en las que dicho estudio puede no realizarse siguiendo las guías de estudios clínicos.

¿Cuándo un estudio de IH se debe considerar?	FDA Sí	EMA Sí
Es probable que el fármaco se use en pacientes con IH		
El metabolismo/excreción hepática representan >20% del metabolismo/eliminación del fármaco/metabolitos activos y/o tóxicos	✓	
El metabolismo/excreción hepática representan >20% y tiene índice terapéutico estrecho.	✓	
Desconocida vía de metabolismo, no se puede demostrar que la eliminación hepática es menor	✓	
Es probable que la IH altere significativamente la farmacocinética del fármaco y/o sus metabolitos activos		✓
Considerando la relación FC/FD, un ajuste posológico podría ser necesario		✓
¿Cuándo los estudios de IH pueden no considerarse?	No	No
Si el fármaco no se utilizará en pacientes con IH, la falta de datos queda justificada		✓
Si existe información relevante		✓
El fármaco se elimina por completo por eliminación renal	✓	
El fármaco se metaboliza en el hígado <20% y el índice terapéutico es amplio	✓	
El fármaco es volátil y se elimina principalmente a través de los pulmones	✓	
Administración de dosis única excepto que exista una situación clínica que lo requiera.	✓	

FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; IH: insuficiencia hepática.
FC: farmacocinética; FD: farmacodinámica

Desde el punto de vista del desarrollo de los fármacos existe una pregunta primordial ¿cuándo es el mejor momento para ejecutar los estudios de disfunción de órganos en el programa del desarrollo del fármaco? Generalmente, aquellos nuevos fármacos con índice terapéutico estrecho y en los cuales se desconoce las vías de metabolismo y eliminación requieren investigar el impacto que la disfunción de órganos tiene en la farmacocinética del fármaco en un estudio clínico específico. Dicho estudio podría tratarse de un estudio clínico completo o reducido y en el caso que el fármaco tenga una baja probabilidad de presentar la farmacocinética alterada en pacientes con IR y/o IH se puede considerar la realización de un estudio clínico de diseño reducido pacientes con IH y/o IR grave. Asimismo, la realización de los estudios clínicos fase 1 de disfunción de órganos en el desarrollo temprano de los fármacos da la ventaja de caracterizar la farmacocinética del

fármaco en la población seleccionada antes de avanzar en el desarrollo del fármaco. De tal manera, que los pacientes con disfunción de órganos puedan ser incluidos en los estudios fase 2 y/o fase 3 con criterios de inclusión que permitan incluir esta población y obtener datos de eficacia y más experiencia del manejo del fármaco en esta población.

En el caso de que fuera necesario obtener datos sobre el efecto de la IR e IH sobre un fármaco se puede plantear un estudio que incluya ambas poblaciones. Ello daría la ventaja de obtener resultados de farmacocinética y seguridad en ambas poblaciones al mismo tiempo con mayor entendimiento de la farmacocinética del fármaco (p. ej. abiraterona, erlotinib, veliparib) (*Marbury T., et al 2014; Miller AA., et al 2007; Tawbi HA-H., et al 2014*).

Otra opción es el estudio de análisis farmacocinético poblacional mencionado previamente en este trabajo de tesis y cuyas características se detallan en la tabla 12, que en ciertas ocasiones reemplazan a los estudios clínicos de disfunción de órganos y permite hacer la recomendación de la dosis para pacientes con IR y/o IH (p. ej. docetaxel) (*Bruno R., et al 1998*).

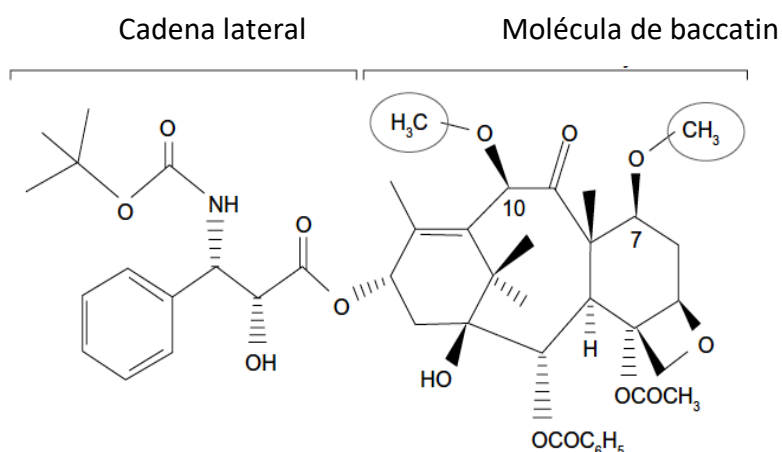
1.9. Farmacología de cabazitaxel

1.9.1 Categorización y formulación química

El cabazitaxel (XRP-6258) es un taxano semisintético de segunda generación que pertenece a la clase de fármacos denominados taxoides. Los taxoides se extraen de diferentes especies de árboles *Taxus*, pertenecientes a la familia *Taxaceae*. El cabazitaxel, en particular, es un derivado dimetilico de docetaxel que se caracteriza por la presencia de dos grupos metilo en las posiciones C7 y C10 que reemplazan a los grupos hidroxilo. Por lo que se trata de un compuesto con la siguiente fórmula molecular $C_{45}H_{57}NO_{14} \cdot C_3H_6O$ y un peso molecular de 835,93 g/mol para el compuesto sin disolvente. El nombre químico del cabazitaxel es:

(2 α ,5 β ;7 β ,10 β ,13 α)-4-acetoxi-13-(((2R,3S)-3[(tertbutoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoil}oxy)-1-hidroxi-7,10-dimetoxi-9oxo-5,20-epoxitax-11-en-2-ilbenzoato-propan-2-ona(1: 1) y presenta la siguiente estructura química que se muestra en la figura 1 (Vrignaud P., et al 2014; Bouchet BP., et al 2010).

Figura 1: Estructura química del cabazitaxel



De las características físico-químicas, se destaca que el cabazitaxel es un compuesto lipofílico prácticamente insoluble en agua y soluble en alcohol, y le confieren las propiedades propias del cabazitaxel cuando se compara con el docetaxel. El cabazitaxel es un sustrato de P-gp, tiene una lipofilidad más alta que el docetaxel ($\log P$ 3,9 vs 3,2) como resultado de la conversión de los alcoholes a éteres lipofílicos. Esta característica le otorga al cabazitaxel la propiedad de una mayor penetración celular a través del transporte pasivo de la membrana celular. Por tanto, estas propiedades explican, en parte, la mayor actividad del cabazitaxel en las líneas celulares resistentes a la quimioterapia en las cuales la permeabilidad de la membrana plasmática está alterada. Se demostró que el cabazitaxel es 10 veces más potente que el docetaxel. Así también, el cabazitaxel atraviesa la barrera hematoencefálica y esta propiedad lo destaca de los taxanos de primera generación que presentan una limitada penetración en el sistema nervioso central (Vrignaud P., et al 2014; Vrignaud P., et al 2013; Semiond D., et al 2013). La propiedad del cabazitaxel de atravesar la barrera hematoencefálica podría estar relacionada con su lipofilidad, su menor afinidad a P-gp y por ser un inhibidor de la carboxilesterasa como se detallará en el apartado 1.9.3 de farmacocinética.

1.9.2 Mecanismo de acción

Los taxanos son inhibidores de los microtúbulos. Éstos son los componentes esenciales del citoesqueleto y están involucrados en los procesos críticos de la célula (mantenimiento de la forma celular, transporte intracelular, señalización celular y división celular). Los microtúbulos son fibras altamente dinámicas compuestas por 2 subunidades de tubulina (α y β) que son sometidas a los procesos de polimerización y despolimerización, procesos esenciales para la mitosis y el tráfico intracelular. Los taxanos presentan su sitio de unión específico en la subunidad β de la tubulina (*Schiff PB., et al 1979*) y provocan la estabilización de los microtúbulos que induce apoptosis celular (*Garcia P., et al 1994*). El cabazitaxel presentó una eficacia similar en comparación con el docetaxel en la reducción del tiempo del ensamblaje de la tubulina y la tasa de despolimerización de los microtúbulos in vivo (*Vrignaud P., et al 2013*).

El cabazitaxel actúa en los microtúbulos, suprime el dinamismo de los mismos e induce su estabilización. La estabilización de los microtúbulos conduce al bloqueo de la mitosis en la transición de anafase a metafase que desencadenará la muerte celular. Además, la estabilización de los microtúbulos provoca la estabilización del tráfico intracelular e inhibición en la translocación nuclear del receptor de andrógenos con detención de la actividad transcripcional del receptor de andrógenos. Este hallazgo es relevante dado que la síntesis de receptores de andrógenos intratumorales estimula el crecimiento de las células del cáncer de próstata en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (*Darshan MS., et al 2011*). Ello explica, en parte, la eficacia de cabazitaxel en cáncer de próstata resistente a la castración que se detallará en el apartado 1.9.4 de eficacia del cabazitaxel.

En las líneas celulares sensibles a la quimioterapia, el cabazitaxel tuvo una actividad antiproliferativa similar a la actividad de docetaxel con niveles de la concentración máxima inhibitoria del 50% (IC50) (IC50, del inglés half maximal inhibitory concentration) en un rango de 0,004–0,041 $\mu\text{mol/L}$ para cabazitaxel vs 0,008–0,079 $\mu\text{mol/L}$ para docetaxel en

diferentes tipos de células murinas y humanas (*Vrignaud P., et al 2013*). Destaco que las concentraciones del cabazitaxel con actividad antitumoral se alcanzaron fácilmente en las líneas celulares, así como dichas concentraciones fueron mantenidas hasta 96 horas en los modelos de animales. El cabazitaxel exhibió eficacia antitumoral en un amplio espectro de tumores murinos y humanos (melanoma B16, colon C51, C38, HCT 116 y HT-29, mama MA17/A y MA16/C, páncreas P03 and MIA PaCa-2, próstata DU 145, pulmón A549 and NCI-H460, gástrico N87, cabeza y cuello SR475, y riñón Caki-1) y fue activo en tumores poco sensibles, con resistencia innata o resistencia adquirida al docetaxel (*Vrignaud P., et al 2013*).

1.9.3 Farmacocinética

El cabazitaxel se administra en perfusión i.v. durante una hora y su perfil farmacocinético es predecible y similar al perfil farmacocinético del docetaxel. En los dos estudios clínicos fase 1 de escalada de dosis de cabazitaxel administrado en perfusión i.v. durante una hora cada 3 semanas en un rango de dosis de 10 a 30mg/m², la farmacocinética del cabazitaxel se caracterizó por presentar una exposición proporcional a la dosis administrada y una eliminación trifásica (*Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013*). Es importante, asimismo, destacar que no se observaron cambios importantes en el comportamiento de la farmacocinética del cabazitaxel tras dosis repetida lo que sugiere la ausencia de autoinducción o acumulación del cabazitaxel en el plasma (*Mita AC., et al 2009*).

La dosis de cabazitaxel de 25mg/m² produjo una concentración plasmática máxima (C_{max}) media que oscila entre 242ng/mL y 535ng/mL en la población caucásica y de 271ng/mL en pacientes japoneses. La exposición del fármaco expresada como AUC es similar en pacientes caucásicos (354ng.h/mL-991ng.h/mL) y 377ng.h/mL en pacientes japoneses (*Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013; Mukai H., et al 2014; FDA U.S Food &*

Drug Administration. Highlights of prescribing information. Jevtana® (cabazitaxel) for intravenous use).

El cabazitaxel se caracteriza por presentar un gran Vd, siendo, éste mayor que el Vd del docetaxel y cuyo Vd medio en estado estacionario (V_{EE}) es de 2.034-2.640L/m² (Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013; Ferron GM., et al 2013; Clarke SJ., et al 1999).

El cabazitaxel se une a las proteínas plasmáticas en un 89 a 92% como se ha demostrado en los estudios in vitro e in vivo (Diéras V., et al 2013; FDA U.S Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. Jevtana® (cabazitaxel); European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Jevtana: EPAR-Product information). El cabazitaxel se une principalmente a la albúmina plasmática (82%) y lipoproteínas (lipoproteínas de alta densidad 88%, lipoproteínas de baja densidad 70%, y proteínas de muy baja densidad 56%). La saturación de la unión a proteínas del cabazitaxel se observó a concentraciones superiores de 50.000 ng/mL, lo que indica que el cabazitaxel tiene alta unión a proteínas no saturable a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes que recibieron la dosis de 25mg/m² (Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013). Adicionalmente, se detectaron similares concentraciones en sangre y en plasma humano con ratios que variaron entre 0,90-0,99, lo que indica que el cabazitaxel se distribuye por igual entre la sangre y el plasma (FDA U.S Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. Jevtana® (cabazitaxel).

El cabazitaxel tiene un extenso metabolismo hepático y excreción biliar. Se transforma en más de 20 metabolitos de los cuales 3 metabolitos son metabolitos activos, mono-O-demetilo o di-O-demetilo en el anillo de taxano con derivados hidroxilo o cíclicos en la cadena lateral. Sin embargo, el docetaxel (di-O-demetil cabazitaxel) sólo se detectó a niveles de trazas en las excretas. El cabazitaxel se excreta principalmente en las heces como numerosos metabolitos (76% de la dosis) mientras que la excreción renal del compuesto parental y sus metabolitos representan menos del 4% de la dosis (2,3% del compuesto inalterado en la orina) durante una semana (Ridoux L., et al 2015).

El metabolismo del cabazitaxel es hepático a través de las enzimas CYP450 (>95%), principalmente por la isoenzima CYP3A4/5 (80-90%) y en menor medida por la enzima CYP2C8 (<10%). Es importante destacar que la conversión del cabazitaxel a docetaxel y a sus dos metabolitos O-desmetilados es mediada por la enzima CYP3A4/5 (*Ridoux L., et al. 2015*). Los estudios de interacción de medicamentos demostraron que existe cierta interacción medicamentosa entre cabazitaxel y los inhibidores o inductores de la CYP3A. De la interacción cabazitaxel-ketoconazol resultó una reducción del 20% del CL del cabazitaxel y un aumento del 25% del AUC del cabazitaxel, mientras que la administración repetida de aprepitant no afectó el CL del cabazitaxel. Por el contrario, la administración repetida de rifampicina demostró un aumento del 21% en el CL del cabazitaxel asociado con una disminución del 17% en AUC. Por tanto, estos resultados sugieren y confirman que se debe evitar la administración conjunta de cabazitaxel con inhibidores potentes de CYP3A o inductores potentes de CYP3A dado que el cabazitaxel es un fármaco de índice terapéutico estrecho y las pequeñas variaciones de su concentración podrían tener una repercusión clínica relevante en cuanto eficacia y toxicidad (*Sarantopoulos J., et al 2014*). En cambio, otros estudios han informado que el cabazitaxel no modula la actividad de CYP3A (*Rixe O., et al 2013*) y tampoco cabazitaxel tiene efecto sobre las CYP1A, CYP2C9, CYP2D y CYP2E por lo que no es esperable una interacción medicamentosa entre cabazitaxel y fármacos que sean sustratos de las enzimas mencionadas (*Agarwal S., et al 2013; Tang SC., et al 2015*).

El cabazitaxel no es inhibidor de MRP1 (MRP1, del inglés multidrug resistance-associated protein 1), MRP2 u OCT1 (OCT1, del inglés organic cation transporter 1), ni tampoco sustrato de MRP1, MRP2 y BCRP por lo que el riesgo de interacción con fármacos metabolizados por estos sistemas es poco probable (*Agarwal S., et al 2013*). Por el contrario, cabazitaxel es sustrato de P-gp (in vitro e in vivo), pero dicho transporte no es tan eficiente como ocurre con paclitaxel y docetaxel debido a una menor afinidad de cabazitaxel por P-gp (*Tang SC., et al 2015; Windt T., et al 2019; Duran GE., et al 2018*). Curiosamente cabazitaxel no es sustrato de OATP1B2 (OATP1B2, del inglés organic anion-transporting polypeptide 1b2) y su disposición no depende de este transportador como ocurre con el docetaxel a pesar de la similitud en la estructura química (10-

desacetilbaccatina III) que ambos compuestos tienen en común (*Windt T., et al 2019*). El cabazitaxel, sin embargo, inhibe OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas del cabazitaxel entre 5 a 15 veces mayores que las concentraciones plasmáticas que se obtuvieron en los pacientes tratados con la dosis de 25mg/m² (*Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013*). Además, el cabazitaxel inhibe el transporte de P-gp (digoxina, vinblastina) y BCRP (metotrexato) a concentraciones plasmáticas altas. Por lo tanto, el riesgo de una interacción medicamentosa de cabazitaxel con sustratos de MRP, OCT1, P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 es poco probable in vivo a dosis de 25mg/m². Por ello se recomienda que la administración de un sustrato de OATP1B1 (p. ej. estatinas, valsartán, repaglinida) deberá estar separado por un intervalo de tiempo de 12 horas previo al inicio de la perfusión intravenosa de cabazitaxel y de 3 horas desde la finalización de la misma (*European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Jevtana: EPAR-Product information*). Por último, el cabazitaxel es un inhibidor débil de la carboxilesterasa 1 y 2 involucrada la hidrólisis de ésteres y tioésteres de ácidos grasos de cadena larga implicada en el metabolismo de los lípidos en el hígado y/o a nivel de la barrera hematoencefálica (*Tang SC., et al 2015*).

El cabazitaxel tiene una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) plasmática prolongada (media de la $t_{1/2}$ terminal gamma de 62 a 95 horas) debido a su eliminación plasmática trifásica similar al docetaxel (*Mita AC., et al 2009; Kort A., et al 2013*).

El cabazitaxel presenta una eliminación predominantemente hepática. El CL del cabazitaxel es alto con un promedio de $53,5 \pm 20,3$ L/h lo que representa el 61% del flujo sanguíneo hepático (87L/h) y depende de la SC (*Mita AC., et al 2009*). Sin embargo, el CL del cabazitaxel no está disminuido en pacientes con IH leve ($BT > 1$ o $\leq 1,5 \times LSN$, $AST > 1,5 \times LSN$) o moderada ($BT > 1,5$ o $\leq 3 \times LSN$) y su exposición tampoco está aumentada a las dosis de 25mg/m² y 20mg/m² en estos pacientes, excepto en los pacientes con IH grave que tuvieron una disminución del CL del 39% respecto a los pacientes con IH leve. Por tanto, la DMT de 20mg/m² y 15mg/m² de las cohortes de IH leve y moderada se establecieron en base a los datos de seguridad (*Sarantopoulous J et al 2017; Ferron GM., et al 2013; Ridoux L., et al 2015; Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013*). Se debe destacar también que la

IH leve, moderada o grave no afecta la fracción libre de cabazitaxel (5.6-6.6%). Estos resultados son consistentes con una alta proporción de cabazitaxel unido a las proteínas plasmáticas (89-92%) como se explicó anteriormente en este apartado (*Sarantopoulous J., et al 2017; Diéras V., et al 2013*).

Por todo lo dicho, se puede afirmar que el efecto de la IH en los parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel es leve debido a que el cabazitaxel tiene una alta tasa de CL_H dependiente del flujo hepático. Además, considerando que el cabazitaxel se metaboliza mayormente por la CYP3A estos resultados son consistentes con el efecto modesto de las dosis repetidas de ketoconazol sobre el CL del cabazitaxel que se ha mencionado previamente (*Sarantopoulos J., et al. 2014*). Basado en los datos de toxicidad de estos estudios se recomienda las dosis reducidas de cabazitaxel de 20mg/m² y 15 mg/m² para los pacientes con IH leve y moderada respectivamente, y no se recomienda la administración de cabazitaxel en los pacientes con IH grave (*Sarantopoulous J et al 2017; European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Jevtana: EPAR-Product information; FDA U.S Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. Jevtana® [cabazitaxel]*).

En cuanto a la farmacocinética y perfil de toxicidad del cabazitaxel en pacientes con IR no se había investigado y no se disponía de datos de cabazitaxel en esta población antes de este estudio de tesis.

1.9.4 Actividad antitumoral y eficacia clínica

La actividad preliminar antitumoral del cabazitaxel en cáncer de próstata metastásico se demostró en los primeros estudios clínicos del desarrollo del fármaco. En base a estos resultados se llevó a cabo el estudio clínico fase 3 TROPIC de cabazitaxel en cáncer de próstata que demostró que cabazitaxel (RPR 116258; XRP6258; TXD258) (Jevtana®, Sanofi

Aventis) a la dosis de 25mg/m² es eficaz como tratamiento de segunda línea del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración después de la progresión de enfermedad a un tratamiento basado en docetaxel (*de Bono JS., et al 2010*). Por todo ello, cabazitaxel se aprobó en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer metastásico de próstata resistente a la castración (*de Bono JS., et al 2010; European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Jevtana: EPAR-Product information; FDA U.S Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. Jevtana® [cabazitaxel]*). Posteriormente, con la evidencia clínica de que la dosis de cabazitaxel de 20mg/m² tiene similar eficacia que la dosis de 25mg/m² en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración previamente tratado con un régimen de tratamiento quimioterápico con docetaxel (estudio PROSELICA), se aprobó dicha dosis con la misma indicación en 2017. Dicha evidencia clínica se basó en la no inferioridad en la supervivencia global de C20 comparada con C25 en una población con intención de tratar (mediana de la supervivencia global [mSG] estimada 15,1 meses vs 15,9 meses) (HR 1,042 IC del 97,78%: 0,886-1,184) (*Eisenberger M., et al 2017*). Además, el cabazitaxel, C25 y C20, es tan eficaz como docetaxel 75mg/m² (D75) como terapia de primera línea en pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración en términos de supervivencia global (estudio FIRSTANA, post comercialización) (*Oudard S., et al 2017*).

La eficacia del cabazitaxel en los pacientes previamente tratados con docetaxel sugiere que cabazitaxel no comparte completamente el mecanismo de resistencia a los taxanos. El mecanismo de resistencia más importante de los taxanos se asocia con la activación de los transportadores ABCB1 (del inglés ATP-binding cassette subfamily B member 1) o también denominado MDR1 (del inglés, multidrug resistance 1) o P-gp y los transportadores ABCC10 (del inglés, ATP binding subfamily C member 10) o también denominada MRP7 (del inglés, multidrug resistance protein 7). El gen MDR1 codifica la proteína P-gp que constituye una bomba de eflujo dependiente de ATP y su expresión está aumentada en los tumores resistentes a los taxanos debido a que la activación de esta bomba disminuye la concentración intracelular de los taxanos convirtiéndose en el principal mecanismo de resistencia (*Kartner N., et al 1983*). Sin embargo, el cabazitaxel es más activo que el paclitaxel y docetaxel en las células tumorales que expresan P-gp. Esta superioridad del

cabazitaxel con respecto a los taxanos de primera generación se demostró en modelos de células P-gp+ y se observó que las células P-gp+ retienen y acumulan mayor concentración de cabazitaxel intracelular que de docetaxel. Por tanto, la mayor actividad del cabazitaxel en las células tumorales P-gp+ se debe a su escasa afinidad por la P-gp y se relaciona estrechamente con la presencia de los grupos metilos adicionales de su estructura química (Duran GE., et al 2018; Kathawala RJ., et al 2015). Si bien la estabilización de los microtúbulos mediada por el cabazitaxel es tan efectiva como la estabilización de los microtúbulos por docetaxel, la actividad del cabazitaxel in vitro es 10 veces más potente que la actividad de docetaxel en las células tumorales con resistencia innata o adquirida a la quimioterapia (IC₅₀ rangos: cabazitaxel: 0,013–0,414 mmol/L, docetaxel: 0,17–4,01 mmol/L). Asimismo, tampoco se observó que el cabazitaxel presentara resistencia cruzada con otros mecanismos de resistencia diferentes a la sobreexpresión de P-gp en las líneas celulares murinas y humanas (Vrignaud P., et al 2013); aunque un estudio demostró que alteraciones en la dinámica de los microtúbulos por mayor expresión de TUBB3, disminución de la expresión de BRCA1 e inducción de la transición epitelio-mesénquimatosa están involucrados en ciertos mecanismos de resistencia (Duran GE., et al 2015).

1.9.5 Toxicidad

La neutropenia es la reacción adversa del cabazitaxel más frecuente y podría requerir la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF, del inglés granulocyte colony-stimulating factor) y la reducción de la dosis de cabazitaxel en los siguientes ciclos debido a que la neutropenia febril con desenlace fatal es su principal toxicidad limitante de dosis (TLD) (FDA U.S Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. Jevtana® [cabazitaxel]; European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Jevtana: EPAR- Product information).

La toxicidad hematológica del cabazitaxel se informó en todos los estudios clínicos. Pero cabe destacar que los dos estudios clínicos fase 1 de cabazitaxel realizados en paralelo (en Estados Unidos y Francia) con el mismo esquema de administración del cabazitaxel (perfusión i.v. durante una hora cada 21 días) tuvieron el mismo perfil de TLD cuya TLD hematológica fue neutropenia grave (neutropenia grado 4 [G4] y neutropenia febril G4) y la TLD no hematológica fue diarrea grado 3 (G3) (Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013). Sin embargo, la DMT de cabazitaxel de cada estudio es diferente, 25mg/m² y 30mg/m² respectivamente (Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013) a pesar que la dosis inicial de la escalada de dosis (10mg/m²) es la misma en ambos estudios y se corresponde aproximadamente a una décima parte de la dosis tóxica letal (STD₁₀, del inglés severely toxic dose in 10% of rodents) en ratones y a la dosis más alta administrada no tóxica (HNSTD, del inglés highest non-severely toxic dose) en perros. Los dos estudios tienen poblaciones y criterios de inclusión similares en que los pacientes elegibles son: pacientes con diagnóstico de cáncer y enfermedad metastásica resistente al tratamiento convencional o para la que no existe un tratamiento, y que recibieron menos de dos líneas previas de quimioterapia para la enfermedad metastásica. En cambio, los diseños de escalada de dosis de los estudios son diferentes. El primer estudio tiene un diseño 3+3 clásico de escalada de dosis que no permitió incrementos de dosis intrapaciente. Este estudio incluyó pacientes que habían sido pretratados con regímenes de quimioterapia pesada y pacientes que habían sido mínimamente pretratados, pero ambos grupos presentaron TLD similares habiendo recibido la misma dosis por lo que la DMT se estableció en 25mg/m² para ambos grupos (Mita AC., et al 2009). Por el contrario, el segundo estudio es un estudio basado en el diseño 4 de Simon que incluyó una escalada de dosis intrapaciente para reducir el número de pacientes expuestos a dosis bajas e ineficaces, y aumentar la velocidad de escalada de dosis mediante un incremento de dosis acelerado si el paciente no presenta TLD o toxicidad que no fuera TLD (Simon R., et al 1997). Este estudio alcanzó una DMT mayor (30mg/m²) a pesar que a la dosis de 20mg/m² se observó una TLD de rápida resolución (Diéras V., et al 2013; Mita AC., et al 2009).

La tolerancia de C20 y C25 se confirmó también en pacientes japoneses con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin TLD y con una DMT de 25mg/m². Sin

embargo, la tasa de neutropenia febril a la dosis 25mg/m² es del 23,1% pero los pacientes no discontinuaron el estudio por toxicidad (*Mukai H., et al 2014*). En cambio, la administración de cabazitaxel en un régimen diferente (días 1, 8, 15 y 22 cada cinco semanas) a distintas dosis (1,5mg/m², 3mg/m², 6mg/m², 8,4mg/m², 10mg/m², y 12mg/m²) presenta un perfil de toxicidad diferente con predominio de diarrea y fatiga G3 (*Fumoleau P., et al 2013*).

Por último, los pacientes con cáncer e IH tratados a las dosis de 20mg/m², 15mg/m² y 25mg/m² respectivamente tuvieron un perfil similar de toxicidad ya que la TLD en la población con IH es neutropenia G4, neutropenia febril G4, hipofosfatemia G3 y sepsis neutropénica G3 y neutropenia febril G3 con infección de estoma (*Sarantopoulos J., et al 2017*).

A pesar que la tasa de neutropenia G3-G4 muy frecuente (25-100%) de los estudios fase 1 se atribuyó en parte a que los pacientes con cáncer de próstata con resistencia a la castración habían recibido radioterapia a nivel de la médula ósea, los estudios clínicos fase 2 son consistentes con el perfil de toxicidad hematológica con tasas de neutropenia G3-G4 del 21 al 73% y toxicidades no hematológicas que incluyen: fatiga (35-78%), diarrea (30-43%), náuseas (32-50%), vómitos (18-50%), neuropatía periférica (17-43%), estreñimiento (0-35%), anorexia (15-28%), hematuria (3-35%) (*Madan A., et al 2016; Pivot X., et al 2008*). La hematuria fue muy frecuente sólo en el estudio de cáncer de pulmón (hematuria G3 y G4: 14%), pero este estudio se cerró antes de haber completado el reclutamiento por falta de eficacia (*Madan A., et al 2016*). En la misma línea, los estudios clínicos fase 3 informaron similar toxicidad hematológica y no hematológica (neutropenia G3 82%, diarrea 47%, fatiga 37%, náuseas 34%, vómitos 23%, astenia 20%, hematuria 17%, neuropatía periférica 8%) (*de Bono JS., et al 2010; Eisenberger M., et al 2017; Oudard S., et al 2017*). Los efectos adversos emergentes relacionados con cabazitaxel que ocasionaron interrupciones del tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes tratados con C25 (19,5-31,7%) que en los pacientes que recibieron C20 (16,4-25,2%) lo que sugiere que C20 se tolera mejor (*Eisenberger M., et al 2017; Oudard S., et al 2017*). Estos resultados coinciden con la relación entre la exposición y toxicidad demostrada en los estudios tempranos. En el

estudio de Mita y colaboradores, se observó asociaciones entre AUC_{0-48h} y C_{max} y las disminuciones porcentuales del recuento absoluto de neutrófilos, aunque éstas no pudieron ser ajustadas mediante los modelos lineales o no lineales (Mita AC., et al 2009). Por el contrario, el estudio de Diéras y colaboradores informó una disminución proporcional de los neutrófilos en función del AUC_{0-48h} con un efecto máximo (E_{max}) cercano al 100% (disminución del 100% del recuento de los neutrófilos y 91% en los leucocitos). Se alcanzó un E_{max} del 50% del recuento de neutrófilos y leucocitos a AUC_{0-48h} de $206\mu g h/L$ y $207\mu g h/L$ respectivamente, y estas concentraciones se corresponden con C20 en pacientes con función hepática normal (Diéras V., et al 2013).

Por todo lo comentado en este apartado, un estudio de cabazitaxel en pacientes con IR es necesario para obtener datos de farmacocinética, toxicidad y eficacia ante la ausencia de datos de cabazitaxel en este subgrupo de población con cáncer.

1.10 Farmacología de trabectedina

1.10.1 Categorización y formulación química

La trabectedina es un alcaloide marino de tetrahydro-isoquinolina purificado y sintetizado a partir de *Ectenascidia turbinata*, un tunicado que crece en las raíces de los manglares en la profundidad del mar Caribe. Los tunicados se descubrieron a finales de los años '60 como inhibidores de la proliferación celular extraordinariamente activos; y la trabectedina, Ecteinascidina-743 (ET-743) (NSC 648766), fue seleccionada para el desarrollo clínico por su nueva estructura química y sorprendente potencia y actividad antitumoral frente a diferentes líneas de células tumorales en modelos in vitro e in vivo (*Guan Y., et al 1993; Pommier Y., et al 1996; D'Incalci M., et al 2010; Guan Y., et al 1993*).

El nombre químico de la trabectedina es (1'R,6R,6aR,7R,13S,14S,16R)-5-(acetiloxi)-3',4',6,6a,7,13,14,16-octahidro-6',8,14-trihidroxi-7',9-dimethoxi-4,10,23-trimetilspiro [6,16-(epitiopropanoximetano)7,13-imino-12H-1,3dioxolo[7,8]isoquino[3,2-b][3]benzazocina-20,1'(2'H)-isoquinolina]-19ona. La fórmula molecular de la trabectedina es: C₃₉H₄₃N₃O₁₁S y su un peso molecular es de 761,84 dalton. La trabectedina presenta la siguiente estructura química como se muestra en la figura 2 (*FDA U.S. Food & Drug Administration. Highlights of prescribing Information. YONDELIS*).

exposición prolongada del ADN a la trabectedina se liberan primero los aductos menos estables; y progresivamente un porcentaje mayor de la trabectedina se une a las guaninas localizadas en las bases del ADN que le confieren una alta estabilidad termodinámica. A continuación, el complejo trabectedina-ADN desencadena una cascada de eventos que afectan a las proteínas de unión al ADN, los factores de transcripción y las proteínas de reparación del ADN. De tal manera que los cambios estructurales inducidos por la trabectedina, como el ensanchamiento del surco menor y la flexión del ADN hacia el surco principal, afectarán el reconocimiento y unión de los factores de transcripción o proteínas al ADN. Además, la trabectedina a través de este mecanismo de acción único trastoca el mecanismo de reparación mediado por la escisión de nucleótidos (NER, del inglés nucleotide excision repair) al generar roturas letales en las cadenas de ADN durante el proceso de transcripción acoplado a NER (*Minuzzo M., et al 2000; Takebayashi Y., et al 2001; Zewail-Foote M., 1999; Pommier Y., et al 1996*) y produce un enlentecimiento del ciclo celular e induce apoptosis independientemente del status de p53 como se ha demostrado en los experimentos específicos de fase del ciclo celular. En estos estudios, se demostró que las células que se encuentran en la fase G1 (G1, del inglés gap 1) del ciclo celular presentan mayor sensibilidad a la trabectedina que las células que se encuentran en la fase S (S, del inglés, synthesis) y en la fase G2-M (G2, del inglés gap 2, M, mitosis). Por tanto, las células tumorales en G1 son hipersensibles a la trabectedina y las células tumorales con deficiencia de NER son resistentes a la trabectedina (*D'Incalci M., et al 2002; Erba E., et al 2001*).

La trabectedina también tiene un efecto inmunomodulador en el microambiente tumoral a nivel de los macrófagos asociados al tumor (TAM, del inglés tumor associated macrophages) y las citocinas inflamatorias. Los TAM son una población peculiar de macrófagos y su desempeño en el microambiente tumoral y el desarrollo tumoral es complejo y multifacético basado en la hipótesis del equilibrio de macrófagos (*Mantovani A., et al 2002*). Los macrófagos son células inmunes especializadas y fenotípicamente adaptadas que tienen funciones opuestas hacia el tumor y se asocian con dos vías de polarización distintas: i) los macrófagos tipo 1 (M1) son activados por la vía clásica (respuesta innata, los receptores TLR como TLR4 de los M1 desencadenan la activación de

NF- κ B, AP-1 y STAT1 y promueven la liberación de las citosinas proinflamatorias como IL1, TNF α , interleucina 12 (IL-12), IL-1, IL-6, IFN γ , y las quimiocinas CCL2 y CXCL10). Los M1 podrían ser distorsionados a macrófagos tipo 2 (M2); y ii) los M2 son activados por la vía alternativa (respuesta tumorigénica provocada por la secreción de citosinas antiinflamatorias como interleucina 10 (IL-10) y TGF β). En este escenario, se demostró que los monocitos y macrófagos son altamente sensibles a la trabectedina; y que la trabectedina produce una inhibición de la diferenciación de los monocitos a macrófagos mayor del 50% in vivo y una inhibición de la producción de CCL2 y IL6 del 50% y 38% respectivamente con una reducción del 40 al 60% de la viabilidad celular de los TAM in vitro (Allavena P., et al 2005). Este efecto de la trabectedina fue opuesto al efecto observado con paclitaxel, cisplatino y doxorubicina, ya que ninguno de éstos afectó a las células mononucleares ni la viabilidad de los monocitos; y la actividad inhibitoria de la trabectedina en la producción de las citosinas proinflamatorias en el microambiente tumoral (IL-6, CCL2, CXCL8, VEGF, and PTX3) no interfirió la producción del TNF (TNF, del inglés tumor necrosis factor). En cuanto al el efecto de la trabectedina en la interacción funcional entre la célula tumoral y el TAM se ha sugerido que se debe a una reducción de la producción de la metaloproteinasa 9 y 12 como parte del efecto de la trabectedina en el microambiente tumoral y que la trabectedina no tiene efecto sobre las células MDSC (MDSC, del inglés myeloid-derived suppressor cell) con actividad inmunosupresora. Por lo que se ha sugerido que el efecto de la trabectedina sobre la viabilidad de los macrófagos, diferenciación y producción de las citocinas contribuye en su actividad antitumoral en los diferentes tumores asociados con inflamación (Allavena P., et al 2005; Germano G., et al 2010).

Los resultados de experimentos en animales portadores de xenoinjertos de liposarcoma mixoide (in vivo) que demostraron una importante disminución del infiltrado de macrófagos y neovascularización tumoral sugieren que los TAM parecen ser la diana clave de la eficacia y actividad antitumoral de la trabectedina en el sarcoma y el carcinoma de ovario resistentes a la actividad citotóxica (Germano G., et al 2010; Demetri GD., et al 2016; Del Campo JM., et al 2009; Krasner CN., et al 2007). Un análisis retrospectivo de 34 pacientes tratados con trabectedina confirmó una reducción de los monocitos en un rango del 30 al 77% en 19 pacientes (56%) y observó una tendencia en la correlación entre la

disminución de los monocitos y la respuesta al tratamiento ($p=0,078$) (Germano G., et al 2013).

La trabectedina tiene también un efecto antiangiogénico que fue demostrado por una disminución de la densidad de los microvasos, de la maduración de los vasos y de los niveles de VEGF en los tumores tratados (Germano G., et al 2013).

Por último, la trabectedina activa también la vía de la apoptosis dependiente de la caspasa 8 de las células mononucleares fagocitarias mediante la activación de la vía extrínseca mediada por la activación de los receptores de los ligandos inductores de apoptosis asociadas a la disminución de la expresión del TNF. Esta activación es específica de las células monocíticas fagocitarias y excluye los neutrófilos y linfocitos debido a la expresión diferencial de TRAIL-Rs (TRAIL-Rs, del inglés, tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand receptors). Los TRAIL-Rs se diferencian en el señuelo del receptor (los neutrófilos y linfocitos expresan el señuelo R3 y los monocitos no expresan R3). Se conoce que TAM expresa TRAIL-R2 y se demostró que la trabectedina disminuye el número de células mielomonocíticas TRAIL-R2 tanto en muestras de sangre como en muestras de tumores. Pero se desconoce el mecanismo específico mediante el cual la trabectedina inicia la activación de la caspasa 8. Sin embargo, se conoce que TRAIL-R2 puede ser activado independientemente en ausencia del ligando. Así bien, se observó un aumento de la expresión de TRAIL-R2 y FADD (FADD, del inglés Fas-associated protein with death domain) tras una corta exposición (6h) a la trabectedina que facilitó el reclutamiento de la caspasa-8 (caspasa iniciadora) y la activación de cascada extrínseca apoptótica. Por lo que la trabectedina activa la caspasa 8 en los monocitos, disminuye selectivamente el número de las células mononucleares fagocitarias circulantes (los monocitos sanguíneos CD45+, CD11b, CD115+), pero no los neutrófilos (CD45+ CD11b+ CD115neg, SSC [SSC del inglés somatic cell score]) ni los linfocitos T CD3+ y B CD19; siendo dicho efecto dosis y tiempo dependiente (Germano G., et al 2013).

1.10.3 Farmacocinética

La trabectedina se administra en perfusión i.v. de 3h y 24h y su farmacocinética se caracteriza por presentar una exposición lineal tras la administración i.v. de diferentes niveles de dosis hasta la dosis de 1,8mg/m² inclusive (*Twelves C., et al 2003*).

La trabectedina administrada a una dosis de 1,5mg/m² en perfusión i.v. de 24h cada 3 semanas mostró una mediana de C_{max} de 829ng/mL (rango intercuartílico 829ng/mL - 1534ng/mL) y de AUC 62mg.h/L (rango intercuartílico 44,4mg.h/L- 84mg.h/L). Una vez las dosis se normalizan por SC no existen diferencias en las concentraciones de la trabectedina entre hombres y mujeres (*Perez-Ruixo JJ., et al 2007*).

La trabectedina tiene un gran Vd con un rango que oscila entre 1.000L y 4.000L que depende de la dosis y el esquema de administración (dosis de 1,3-1,5mg/m² cada 3 semanas o 0,58-0,61mg/m² por semana) y cuyo V_{EE} es superior a 5.000L (hombres 6070L y mujeres 5240L). Los autores de diferentes estudios han interpretado que este V_{EE} es consistente con una extensa distribución de la trabectedina en los compartimientos del tejido periférico (*Perez-Ruixo JJ., et al 2007*). La distribución de la trabectedina en los tejidos periféricos es de 30-40% de la dosis administrada y la P-gp tiene un rol importante en la disposición de la trabectedina (*Beumer JH., et al 2005; Beumer JH., et al 2010*).

La trabectedina se caracteriza por una lenta redistribución desde los tejidos periféricos al compartimiento central y una rápida eliminación hepática (*Beumer JH., et al 2005*). Por lo que su t_{1/2} oscila entre 26 a 180 horas que se corresponde con un tiempo de residencia medio de 38 a 128 horas aproximadamente. La t_{1/2} de la trabectedina es levemente más corta en mujeres y en pacientes tratados con dexametasona (*Beumer JH., et al 2007; Perez-Ruixo JJ., et al 2007; Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Van Kesteren C., et al 2000; Ryan DP., et al 2001*).

La trabectedina se une a las proteínas plasmáticas en un 94 a 98%, es independiente de su concentración plasmática en un rango de 10 a 100ng/mL y es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas basadas en el desplazamiento de la trabectedina de la albúmina debido a su alta constante de asociación (*Perez-Ruixo JJ., et al 2007; Beumer JH., et al 2009*).

La trabectedina se caracteriza por sufrir un extenso metabolismo hepático que está mediado por las enzimas CYP450 (3A4, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1) y la isoenzima 3A4 es la principal responsable de su metabolismo oxidativo demostrado en modelos animales y humanos in vitro e in vivo (*Brandon EF., et al 2005; Reid JM., et al 2002; Vermeir M., et al 2009*). Como resultado de su metabolismo hepático la trabectedina se transforma en un gran número de metabolitos que se excretan en orina y heces: ET-745, ET-759A, ETM-259, ETM-217 y ETM-204. La trabectedina no sufre glucuronidación directa y probablemente no es una vía importante de eliminación para este fármaco (*Beumer JH., et al 2007*). La recuperación media de la radioactividad en las heces es del 55% y la recuperación media urinaria es del 5,85%, pero la excreción de trabectedina inalterada tanto en orina como en heces es muy baja (<1%) (*Beumer JH., et al 2005; Rowland M., et al 1995*).

A pesar del metabolismo hepático que sufre la trabectedina, la IH no parece alterar los parámetros farmacocinéticos de la trabectedina. La media del CL de trabectedina en los pacientes con IH leve fue 38,9L/h y estuvo dentro del rango informado en otros estudios de trabectedina en pacientes con función hepática normal (*Pardo B., et al 2012; Perez-Ruixo JJ., et al 2007*). Sin embargo, este estudio tuvo una limitación debido a que la población del estudio no fue realmente representativa de la población con IH porque los pacientes incluidos fueron seleccionados y estratificados en función del valor de la fosfatasa alcalina (FA) y los valores de BT que presentaron dichos pacientes fueron <1mg/dL en la mayoría de los casos. Por tanto, no se pudieron obtener datos de farmacocinética de la trabectedina en pacientes con IH moderada y grave según los criterios de Child-Pugh y/o NCI-ODWG como se describe en el apartado 1.5.5 de esta tesis (*Pardo B., et al 2012*).

En cambio, los inductores e inhibidores de la CYP3A4 modifican la farmacocinética de la trabectedina. Así la rifampicina aumenta la C_{max} y AUC de la trabectedina en un 22 y 31% respectivamente y disminuye su CL (39,6-59,8L/h). El ketonazol aumenta la C_{max} y AUC de la trabectedina en un 22 y 66% respectivamente con una disminución del CL de la trabectedina (20,3-12L/h). Sin embargo, no se ha demostrado que el aumento de la exposición de la trabectedina se relacionara con un aumento de la toxicidad (*Machiels JP., et al 2014*). A pesar de ello, se debe evitar la administración de trabectedina con inhibidores o inductores de la CYP3A4. Por otro lado, la trabectedina tiene una limitada actividad como inhibidor e inductor de las principales enzimas CYP involucradas en el metabolismo de los fármacos (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4) in vitro por lo que no se espera interacciones medicamentosas con sustratos de las enzimas CYP mencionadas (*FDA U.S. Food & Drug Administration. Highlights of prescribing Information. YONDELIS*).

La trabectedina tiene un CL predominantemente hepático y su CL medio fue estimado en un rango entre 31,5L/h y 77,1L/h en diferentes estudios (*Perez-Ruixo JJ., et al 2007; Van Kesteren C., et al 2000; Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Ryan DP., et al 2001*). Los valores del CL de la trabectedina informado en los estudios mencionados previamente, son consistentes con el CL de [^{14}C] trabectedina demostrado en el estudio de Beumer JH. y colaboradores (CL de 43L/h) lo que significa que la trabectedina tiene un CL equivalente a 0,5 veces el flujo sanguíneo hepático con un índice de EH intermedio-alto (*Beumer JH., et al 2005*). Debe destacarse que la administración conjunta de la trabectedina y doxorubicina liposomal pegilada (DLP) no alteró la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos y los valores del CL de la trabectedina administrada en combinación con DLP se estimó dentro de un rango entre 40,8 y 74,5L/h (*Von Mehren M., et al 2008*). Estos resultados son clínicamente importantes dado que esta combinación resultó ser más eficaz que la DPL sola en pacientes con cáncer de ovario como se detalla a continuación en la sección 1.10.4.

1.10.4 Actividad antitumoral y eficacia clínica

La trabectedina tiene actividad antitumoral en leiomiocarcinoma y liposarcoma metastásico (*García-Carbonero R., et al 2004; Le Cesne A., et al 2005; Yovine A., et al 2004; Laverdiere C., et al 2003*). La eficacia de la trabectedina en pacientes con leiomiocarcinoma y liposarcoma no resecable con progresión de la enfermedad al tratamiento previo con doxorubicina se demostró a la dosis de 1,5mg/m² en perfusión i.v. 24h cada 3 semanas con una reducción del 45% del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte estadísticamente significativo. El mayor aumento de la mediana de supervivencia libre de progresión (mSLP) fue a favor de la trabectedina (5,6 meses) vs dacarbazina (1,5 meses) en pacientes con liposarcoma mixoide y liposarcoma de células grandes (*Demetri GD., et al 2016*).

La trabectedina tiene actividad antitumoral en cáncer de ovario platino sensible recurrente administrada en perfusión i.v. cada 3 semanas a la dosis de 1,5mg/m² y 1,3mg/m² (*Del Campo JM., et al 2009; Krasner CN., et al 2007*). Sin embargo, cuando se administró trabectedina en perfusión i.v. en 3 horas a la dosis de 1,1mg/m² en combinación con DLP a la dosis de 30mg/m² también demostró su superioridad con una tasa global de respuesta objetiva y SLP mayor frente a DLP en monoterapia (respuesta objetiva: 35,3% vs 22,2%, p=0,0042; SLP: 9,2 meses vs 7,2 meses; HR= 0,73, p=0,0170) y ausencia del deterioro de la calidad de vida de los pacientes que recibieron trabectedina + DLP (*Monk BJ., et al 2010*).

1.10.5 Toxicidad

La toxicidad más frecuente de la trabectedina es la hepatotoxicidad tanto en población adulta (G3: 48 y G4: 69%) (*Tamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves*

C, et al 2003; Van Kesteren C., et al 2000; Ryan DP., et al 2001; Forouzesh B., et al 2009; Pardo B., et al 2012; Zelek L., et al 2006; Le Cesne A., et al 2005; García-Carbonero R., et al 2005; Laverdiere C., et al 2003; Yovine A., et al 2004; Garcia-Carbonero R., et al 2004; Sessa C., et al 2005; Paz-Ares L., et al 2012; McMeekin DS., et al 2009; Demetri GD., et al 2009; Del Campo JM., et al 2009) como en población pediátrica (58%) (*Lau L., et al 2005*). La neutropenia G3/G4 con o sin neutropenia febril es también una toxicidad frecuente y TLD que requiere el retraso de la dosis. Otros efectos adversos son: náuseas, vómitos, estreñimiento, anemia y fatiga (*Demetri GD., et al 2009; Del Campo JM., et al 2009; Le Cesne A., et al 2012*).

La TLD de la trabectedina observada a diferentes dosis y esquemas de administración incluye: neutropenia G4, trombocitopenia G4, insuficiencia renal G4, fatiga G3, hepatotoxicidad G3, cardiotoxicidad G4, rabdomiólisis G4 (*Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Van Kesteren C., et al 2000; Ryan DP., et al 2001; Forouzesh B., et al 2009*). Por el contrario, la TLD en población pediátrica es ALT G3 asociada a neutropenia y 2 ALT G4) (*Lau L., et al 2005*).

A pesar que la TLD es predominantemente hematológica en población adulta, la frecuencia y la gravedad de la hepatotoxicidad son dependientes de la dosis administrada y la concentración plasmática de la trabectedina. En el estudio de Twelves y colaboradores, la hepatotoxicidad G3 y G4 se observó con los valores de C_{max} más altos y un aumento abrupto de la AST fue asociado con un aumento progresivo de la concentración de trabectedina (*Twelves C., et al 2003*). Sin embargo, cuando la trabectedina se administra en un esquema de 72h de perfusión i.v. que mantiene los niveles plasmáticos de la trabectedina aumentados durante más tiempo, los niveles de la AST alcanzan una meseta y se mantienen en el nivel alcanzado como ocurre con otros esquemas de administración más cortos sugiriendo que no es una toxicidad acumulativa (*Ryan DP., et al 2001*). En este contexto, la hepatotoxicidad no se consideró TLD o equivalente TLD en los estudios tardíos dado que es una toxicidad frecuente y reversible caracterizada por el aumento de AST/ALT entre los días 2 y 3 postadministración de trabectedina con un pico durante la primera semana y resolución en la tercera semana a la dosis recomendada para los estudios clínicos

fase 2 (Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Van Kesteren C., et al 2000; Ryan DP., et al 2001; Forouzes B., et al 2009; Pardo B., et al 2012; Zelek L., et al 2006).

En cuanto a la fisiopatología de la hepatotoxicidad, la trabectedina causa daño en el epitelio del conducto biliar por un proceso inflamatorio reversible y fibrosis peribiliar que se asocia al aumento de los niveles plasmáticos de la BT, AST y ALT y disminución de la actividad de las enzimas hepáticas CYP450 (CYP3A2, CYP1A1/2, CYP2E1) mediada por aumento de la expresión del gen *Cdc2a* (Donald S., et al 2002). Sin embargo, este mecanismo no explica la reversibilidad de la hepatotoxicidad en los hepatocitos humanos y se debe a que el metabolito ET-729, sustrato de la P-gp transportador responsable de su eliminación biliar, está ausente en los seres humanos; pero explica la hepatotoxicidad irreversible en ratas por altas concentraciones biliares y hepática de trabectedina (Beumer JH., et al 2005).

El uso de dexametasona previene la hepatotoxicidad de la trabectedina por su efecto en la disposición de la trabectedina mediado por varios mecanismos: 1) efecto inductor en los transportadores de membrana (MDR2, OATP2, MRP2), 2) suprime la expresión de la carboxil esterasa microsomal hepática en las ratas, 3) aumenta la expresión de las enzimas glucuronosil transferasas previniendo el daño inflamatorio de la trabectedina. Por lo que la dexametasona disminuye un 27% la AUC de la trabectedina y la hepatotoxicidad G3 y G4 (Puchalski TA., et al 2002). Además, la dexametasona disminuye la incidencia de la neutropenia y la trombocitopenia de la trabectedina (sin dexametasona: hepatotoxicidad 34%, neutropenia 24%, trombocitopenia 25%; con dexametasona: hepatotoxicidad 2%, neutropenia 2% y no trombocitopenia) (Grosso F., et al 2006). Este resultado es consistente con los resultados del estudio de Van Kestern y colaboradores que demostró una correlación estadísticamente significativa entre el descenso del recuento de los leucocitos, neutrófilos y plaquetas con el aumento de la dosis y exposición de la trabectedina (Van Kesteren C., et al 2000). Por consiguiente, el uso de dexametasona como tratamiento protector de la toxicidad hepática y hematológica es recomendado por las guías de administración de trabectedina basado en los resultados de los estudios comentados. Su

uso se implementó en los estudios posteriores por lo que hepatotoxicidad grave pasó a ser una toxicidad rara en los datos de seguridad de trabectedina de los estudios clínicos tardíos (Demetri GD., et al 2009; Del Campo JM., et al 2009).

La rabdomiólisis es un efecto adverso de la trabectedina poco frecuente (<1%), en cambio el aumento de la creatinina fosfoquinasa (CK) tiene una frecuencia del 2% al 32% (G3/G4 2-6%). La elevación de CK se asocia con deterioro de la función renal (3%) y fallo renal (1%) (Demetri GD., et al 2009; Krasner CN., et al 2007; Demetri GD., et al 2016; FDA U.S. Food & Drug Administration. Highlights of prescribing Information. YONDELIS).

La DMT y dosis recomendada (DR) de trabectedina se alcanzó en todos los estudios. La DMT y DR del esquema de administración en perfusión i.v. continua durante 72h cada tres semanas es $1200\mu\text{g}/\text{m}^2$ y $1050\mu\text{g}/\text{m}^2$ respectivamente (Ryan DP., et al 2001). Sin embargo, la DMT y DR de la administración en perfusión i.v. durante 1h por cinco días cada tres semanas es $325\mu\text{g}/\text{m}^2$, y una DMT de $0,7\text{mg}/\text{m}^2$ y DR de $0,65\text{mg}/\text{m}^2$ para la administración i.v. durante 3h semanal (Villalona-Calero MA, et al 2002; Forouzesh B., et al 2009). Twelves y colaboradores informaron una DMT de $1100\mu\text{g}/\text{m}^2$ y $1800\mu\text{g}/\text{m}^2$ y DR de $1000\mu\text{g}/\text{m}^2$ y $1600\mu\text{g}/\text{m}^2$ para el esquema en perfusión i.v. de 1h y 3h respectivamente; pero debido a la excesiva toxicidad observada concluyeron que las dosis de $1200\mu\text{g}/\text{m}^2$ y $1050\mu\text{g}/\text{m}^2$ son las DMT para cada esquema (Twelves C., et al 2003). Cuando se compararon las administraciones en perfusión i.v. de 3h y 24h, resultó que ambas tienen la misma DMT ($1800\mu\text{g}/\text{m}^2$) (Twelves C., et al 2003; Taamma A, et al 2001; Van Kesteren C., et al 2000) pero uno de los estudios concluyó con una DR de $1500\mu\text{g}/\text{m}^2$ (Van Kesteren C., et al 2000). En cambio, no se demostró que el esquema con un fraccionamiento de dosis en 5 días sea mejor tolerado (Pardo B., et al 2012; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003).

Finalmente, trabectedina administrada en perfusión i.v. de 3 horas cada tres semanas vs la administración en perfusión i.v. de 24h no presentaron diferencias en cuanto tolerancia. La DR de $1,5\text{mg}/\text{m}^2$ en perfusión i.v. de 24 horas cada tres semanas se aprobó por primera vez en sarcomas de partes blandas (Demetri GD., et al 2016) y la DR de

trabectedina 1,1mg/m² en perfusión i.v. de 3 horas en combinación con DLP en carcinoma de ovario (*Monk BJ., et al 2010; FDA U.S. Food & Drug Administration. Highlights of prescribing Information. YONDELIS*).

En este contexto, un estudio de trabectedina en pacientes con IH que incluya pacientes con niveles de BT mayores a 1mg/dL es necesario para disponer de datos de farmacocinética, perfil de toxicidad y eficacia de la trabectedina en esta población.

2. Justificación del estudio

En resumen, por todo lo comentado en la introducción podemos afirmar que:

- Los dos órganos principales involucrados en la eliminación de los fármacos, los metabolitos y los xenobióticos del organismo son los riñones y el hígado. Por consiguiente, la función normal de estos órganos constituye la base fundamental para los procesos farmacocinéticos y la IR y/o IH y puede afectar la farmacocinética de los fármacos. En esta situación los procesos ADME y la unión a proteínas de los fármacos pueden estar afectados. El efecto de la IR y/o IH en la farmacocinética de los fármacos dependerá del grado del deterioro del órgano, el órgano que presenta el deterioro de la función (riñones, hígado o ambos) y la vía principal de metabolismo y excreción de los fármacos (*Rowland M., et al 1995; Matzke GR., et al 2006*).
- En esta circunstancia, existen algunos parámetros farmacocinéticos que se deben considerar con mayor relevancia en la dosificación y esquema de administración de los fármacos en los pacientes con IR y/o IH, principalmente el CL. Así bien, se tendrá en cuenta que en estos pacientes es posible que se produzca un deterioro progresivo del CL del fármaco a medida que el deterioro de la función de los riñones y el hígado aumenta. Por tanto, es posible que sea necesario un ajuste de dosis para evitar una exposición de los fármacos superior a la exposición esperada con consecuencias graves en el perfil de seguridad y eficacia de los mismos debido a que los fármacos antineoplásicos son fármacos de índice terapéutico estrecho.
- Los pacientes con diagnóstico de cáncer y disfunción de órganos constituyen un gran reto en Oncología debido a que supone realizar un ajuste de dosis del tratamiento antineoplásico y no siempre se dispone de datos de farmacocinética

y seguridad de todos los fármacos antineoplásicos en la población con IR y/o IH y estos pacientes están excluidos de los estudios clínicos fase 1, 2 y 3 de los nuevos fármacos (*Malik L., et al 2014*). En este contexto, la limitación es que los fármacos fueron aprobados sólo en pacientes con función renal y hepática normal y a la población con IR y/o IH no se le puede ofrecer un tratamiento oncológico específico (*Beumer JH., et al 2007; Cohen M., et al 2008*). Por este motivo, existe una gran necesidad de estudios clínicos en pacientes con cáncer e IR y/o IH.

- Los dos fármacos de este estudio, cabazitaxel y trabectedina, fueron aprobados por la FDA y EMA sin datos en pacientes con disfunción de órganos. En el caso del cabazitaxel tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (89-92%) sufre un gran metabolismo hepático mediante las enzimas CYP450 y excreción biliar (*Diéras V., et al 2013; Ferron GM., et al 2013; Ridoux L., et al 2015*). Se recomienda una reducción de la dosis de cabazitaxel a 20mg/m² y 15mg/m² en pacientes con IH leve y moderada respectivamente basado en los datos de seguridad, y no se recomienda el uso de cabazitaxel en pacientes con IH grave (*Sarantopoulous J., et al 2017*). Teniendo en cuenta que el cabazitaxel es metabolizado y excretado principalmente por el hígado (*Sarantopoulous J., et al 2014*) y que la excreción renal del cabazitaxel sólo alcanza el 2,3% del fármaco inalterado (*Ridoux L., et al 2015*), no se estima un ajuste de dosis en los pacientes con IR. Sin embargo, se desconoce si la IR moderada y grave podría afectar el CL del cabazitaxel y/o otros parámetros farmacocinéticos asociado o no a un riesgo de toxicidad clínicamente relevante en esta población (*Yuan R., et al 2000; Guévin C., et al 2002; Michaud J., et al 2006; Dowling TC., et al 2003; Matzke GR., et al 2006; Zhang Y., et al 2009*). Por consiguiente, se decidió realizar este estudio de cabazitaxel en pacientes con cáncer e IR moderada y grave basado en los datos previos que la IR leve no afecta la farmacocinética del cabazitaxel y complementario al estudio de IH que se desarrolló al mismo tiempo en otros centros y cuyos resultados fueron publicados posteriormente (*Ferron GM., et al 2013; Sarantopoulous J., et al 2017*).

- En relación con el segundo fármaco de este estudio, la trabectedina es también un fármaco con extenso metabolismo hepático mediado por la enzima CYP450, tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (94-98%) y excreción biliar (*Beumer JH., et al 2007; Beumer JH., et al 2005; Perez-Ruixo JJ., et al 2007*) y los inductores e inhibidores potentes de la CYP450 afectan su CL (*Machielis JP., et al 2014*). Teniendo en cuenta las características farmacocinéticas de la trabectedina y su hepatotoxicidad se decidió realizar este estudio de trabectedina en pacientes con cáncer e IH definida por niveles plasmáticos de BT entre 1,5-3 veces el LSN y AST/ALT inferiores a 8 veces el LSN, y se desestimó su estudio en población con IR (excreción renal <1%) (*Beumer JH., et al 2005; Pardo B., et al 2012*). Con estos datos y bajo la hipótesis de que la IH afecta a la farmacocinética de la trabectedina se puso en marcha el estudio clínico fase 1 de trabectedina en pacientes con IH por el máximo interés de disponer de datos de trabectedina en IH.
- Por todo lo comentado, iniciamos los dos estudios de disfunción de órganos de esta tesis: el estudio clínico de cabazitaxel en pacientes con cáncer metastásico e IR y el estudio clínico de trabectedina en pacientes con cáncer metastásico e IH. Ambos estudios se desarrollaron asumiendo que los dos estudios serían los estudios definitivos que confirmarían la dosis recomendada del cabazitaxel en pacientes con IR moderada y grave y la dosis recomendada de la trabectedina en pacientes con IH. Por lo que estos estudios son de máximo interés clínico para disponer de datos de farmacocinética y seguridad de ambos fármacos en dichas poblaciones que conllevan una modificación en la ficha técnica de cada fármaco.

3. Hipótesis

En este estudio se consideró que la disfunción de órganos afecta la farmacocinética de los fármacos antineoplásicos en los pacientes con cáncer y disfunción de órganos y que esta afectación puede modificar su perfil de seguridad.

En cuanto a los dos fármacos de este estudio, cabazitaxel y trabectedina, se hipotetizó que:

- 1) Los parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel tales como aclaramiento plasmático (CL), volumen de distribución (Vd), volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{EE}) y semivida de eliminación ($t_{1/2}$) no serán afectados por la IR en los pacientes con cáncer e IR moderada y grave debido a que la excreción renal del cabazitaxel inalterado es del 2,3%.
- 2) El perfil de toxicidad, frecuencia y gravedad de los efectos adversos de cabazitaxel no estarán alterados en los pacientes con cáncer e IR moderada y grave.
- 3) No será necesario un ajuste de dosis de cabazitaxel en pacientes con IR moderada y grave.
- 4) El aclaramiento plasmático (CL) de trabectedina estará reducido en pacientes con IH y por ende su semivida de eliminación ($t_{1/2}$) se verá prolongada; y la concentración plasmática máxima (C_{max}), el área bajo la curva (AUC) y el volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{EE}) estarán aumentados por la IH en los pacientes con cáncer e IH definida por niveles plasmáticos de BT entre 1,5-3 veces el LSN y AST/ALT inferiores a 8 veces el LSN.
- 5) A pesar de los cambios farmacocinéticos, no se producirán cambios en el perfil de toxicidad, frecuencia y gravedad de los efectos adversos de trabectedina en la IH definida por niveles plasmáticos de BT entre 1,5-3 veces el LSN y AST/ALT inferiores a 8 veces el LSN si los pacientes reciben la dosis de trabectedina ajustada al grado de IH y el CL y exposición de la trabectedina.

- 6) Los parámetros farmacodinámicos de la trabectedina en términos de supervivencia global no se verán afectados en los pacientes con cáncer e IH que presenten un aumento de los niveles plasmáticos de BT entre 1,5-3 veces el LSN y valores de AST/ALT inferiores a 8 veces el LSN.
- 7) Será necesario un ajuste de dosis de la trabectedina en los pacientes con cáncer e IH que presenten un aumento de los niveles plasmáticos de BT entre 1,5-3 veces el LSN y valores de AST/ALT inferiores a 8 veces el LSN.

4-Objetivos

- 1) Investigar el efecto de la IR moderada y grave en los siguientes parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel: aclaramiento plasmático (CL), fracción libre plasmática del cabazitaxel, área bajo la curva (AUC), volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{EE}), semivida de eliminación ($t_{1/2}$) y concentración plasmática máxima (C_{max}).
- 2) Investigar el perfil de toxicidad, la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos del cabazitaxel en pacientes con cáncer e IR moderada y grave.
- 3) Establecer la dosis recomendada de cabazitaxel en pacientes con cáncer e IR moderada y grave.
- 4) Investigar el efecto de la IH, definida por niveles plasmáticos de BT entre 1,5-3 veces el LSN y valores de AST/ALT inferiores a 8 veces el LSN, en los siguientes parámetros farmacocinéticos de la trabectedina: aclaramiento plasmático (CL), fracción libre plasmática de la trabectedina, área bajo la curva (AUC), volumen aparente de distribución en el estado estacionario (V_{EE}), semivida de eliminación ($t_{1/2}$) y concentración plasmática máxima (C_{max}).
- 5) Investigar el perfil de toxicidad, la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos de la trabectedina en pacientes con cáncer e IH definida por un aumento de los niveles plasmáticos de BT entre 1,5-3 veces el LSN y valores de AST/ALT inferiores a 8 veces el LSN.
- 6) Evaluar la supervivencia global de los pacientes con cáncer metastásico refractario a los tratamientos antineoplásicos estándar con IH definida por un aumento de los niveles plasmáticos de BT entre 1,5-3 veces el LSN y valores de AST/ALT inferiores a 8 veces el LSN tratados con trabectedina.
- 7) Establecer la dosis recomendada de trabectedina en pacientes con cáncer e IH definida por un aumento de los niveles plasmáticos de BT entre 1,5-3 veces el LSN y valores de AST/ALT inferiores a 8 veces el LSN.

5. Resultados

Estudio 1: “A phase I pharmacokinetic and safety study of cabazitaxel in adult cancer patients with normal and impaired renal function”.

A phase I pharmacokinetic and safety study of cabazitaxel in adult cancer patients with normal and impaired renal function

Analía Azaro^{1,2} · Jordi Rodón¹ · Jean-Pascal Machiels³ · Sylvie Rottey⁴ ·
Silvia Damian⁵ · Richard Baird⁶ · Javier Garcia-Corbacho⁶ · Ron H. J. Mathijssen⁷ ·
Pierre-François Clot⁸ · Claudine Wack⁸ · Liji Shen⁹ · Maja J. A. de Jonge⁷

Received: 15 July 2016 / Accepted: 12 October 2016
© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Purpose Limited data are available on cabazitaxel pharmacokinetics in patients with renal impairment. This open-label, multicenter study assessed cabazitaxel in patients with advanced solid tumors and normal or impaired renal function.

Methods Cohorts A (normal renal function: creatinine clearance [CrCL] >80 mL/min/1.73 m²), B (moderate renal impairment: CrCL 30 to <50 mL/min/1.73 m²) and C (severe impairment: CrCL <30 mL/min/1.73 m²) received cabazitaxel 25 mg/m² (A, B) or 20 mg/m² (C, could be escalated to 25 mg/m²), once every 3 weeks. Pharmacokinetic parameters and cabazitaxel unbound fraction (F_U) were assessed using linear regression and mixed models. Geometric mean (GM) and GM ratios (GMRs) were determined using mean CrCL intervals (moderate and severe renal impairment: 40 and 15 mL/min/1.73 m²) versus a control (90 mL/min/1.73 m²).

Results Overall, 25 patients received cabazitaxel (median cycles: 3 [range 1–20]; Cohort A: 5 [2–13]; Cohort B: 3

[1–15]; and Cohort C: 5 [1–20]), of which 24 were eligible for pharmacokinetic analysis (eight in each cohort). For moderate and severe renal impairment versus normal renal function, GMR estimates were: clearance normalized to body surface area (CL/BSA) 0.95 (90% CI 0.80–1.13) and 0.89 (0.61–1.32); area under the curve normalized to dose (AUC/dose) 1.06 (0.88–1.27) and 1.14 (0.76–1.71); and F_U 0.99 (0.94–1.04) and 0.97 (0.87–1.09), respectively. Estimated slopes of linear regression of log parameters versus log CrCL (renal impairment) were: CL/BSA 0.06 (–0.15 to 0.28); AUC/dose –0.07 (–0.30 to 0.16); and F_U 0.02 (–0.05 to 0.08). Cabazitaxel safety profile was consistent with previous reports.

Conclusions Renal impairment had no clinically meaningful effect on cabazitaxel pharmacokinetics.

Keywords Cabazitaxel · Renal impairment · Pharmacokinetics · Phase I · Advanced solid tumors

✉ Analía Azaro
aazaro@vhio.net; analiabeatriz.azaro@e-campus.uab.cat

¹ Molecular Therapeutics Research Unit, Department of Medical Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

² Pharmacology Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

³ Department of Medical Oncology, Institut Roi Albert II, Cliniques Universitaires Saint-Luc and Institut de Recherche Clinique et Expérimentale (Pole MIRO), Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

⁴ Department of Medical Oncology, University Hospital of Ghent and Heymans Institute of Pharmacology, Ghent University, Ghent, Belgium

⁵ Department of Medical Oncology, Fondazione IRCCS National Cancer Institute of Milan, Milan, Italy

⁶ Early Phase Clinical Trials Team, Department of Oncology, University of Cambridge, Cambridge, UK

⁷ Erasmus MC Cancer Institute, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

⁸ Sanofi, Chilly-Mazarin, France

⁹ Sanofi, Bridgewater, NJ, USA

Introduction

Impaired renal function is often observed in patients with solid tumors, with 40–60% reporting abnormal or impaired renal function across several studies [1–8]. Renal impairment can be the result of advanced age or chronic comorbidities, such as diabetes, hypertension or kidney disease, or can be caused by the cancer itself or the cancer treatment received [1, 8–13]. Several cancer therapies are nephrotoxic, including some chemotherapies, targeted agents, analgesics, radiopharmaceuticals, radiology contrast agents and antiresorptive agents [1]. For some anticancer therapies, including cisplatin, renal impairment is a contraindication; for example, 40–50% of patients with advanced bladder cancer cannot receive cisplatin because of its associated nephrotoxicity [8]. Renal impairment in patients receiving treatment for cancer is often associated with diminished drug metabolism and metabolite excretion, along with changes in absorption, renal and hepatic metabolism, and plasma protein binding and distribution, which all lead to altered pharmacokinetics (PK) of the drug received [11–13].

In the Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) study, of 4684 patients with solid tumors (breast, colorectal cancer, lung, ovarian and prostate cancer), 57 and 53% of patients had renal impairment, depending on the type of formula used to calculate renal function, and of the 222 patients with prostate cancer, 63 and 56% of patients presented with renal impairment [2, 5]. Cabazitaxel is a second-generation taxane that has demonstrated efficacy in the second-line treatment of castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based treatment [14]. Although renal elimination of cabazitaxel is minimal (approximately 2.3% is excreted renally as unchanged drug) [10, 15, 16], previous studies of cabazitaxel in patients with solid tumors have generally excluded patients with renal impairment [14, 17]. Some data on the PK of cabazitaxel in patients with renal impairment are available from a population PK analysis of phase I–III trials [16]. Of 170 patients included in this analysis, 59 patients had mild renal impairment, 14 patients had moderate renal impairment, and one patient had severe renal impairment. As expected with the minimal renal elimination of cabazitaxel, the population PK analysis did not identify renal impairment as a significant covariate influencing cabazitaxel PK.

The present study was performed to confirm the results of the previous population PK analysis [16] and to provide guidance regarding cabazitaxel dosing in patients with renal impairment. This study assessed the PK and safety of cabazitaxel in patients with advanced solid tumors and moderate or severe renal impairment compared with normal renal function. The primary objective of this study was to assess the effect of moderate and severe renal

impairment on the PK of cabazitaxel. The secondary objective was to assess the safety of cabazitaxel in patients with moderate and severe renal impairment.

Materials and methods

Study design

This was an open-label, multicenter, phase I study (NCT01527929) in patients with advanced solid tumors and varying degrees of stable, chronic renal impairment or normal renal function. Patients were enrolled into one of three cohorts at seven institutions across five countries. Renal function cohorts were defined by creatinine clearance (CrCL), calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI) formula [18–20]. Patients were enrolled into Cohort A: normal renal function (CrCL >80 mL/min/1.73 m²), Cohort B: moderate renal impairment (CrCL ≥ 30 to <50 mL/min/1.73 m²) or Cohort C: severe renal impairment (CrCL <30 mL/min/1.73 m²).

Cabazitaxel was provided as a sterile non-pyrogenic solution in 60-mg vials, diluted into a premix solution prior to use and administered within 8 h of preparation. All patients received 1-h intravenous (IV) infusions of cabazitaxel on Day 1 of 3-weekly cycles until unacceptable toxicity, disease progression, withdrawal of consent, investigator decision or study cutoff. Cabazitaxel starting doses were based on the renal function stratification. Based on available PK data for patients with normal renal function and moderate renal impairment, no significant changes of cabazitaxel PK were expected in these patients. Therefore, the approved cabazitaxel dose of 25 mg/m² was administered to patients with normal renal function (Cohort A) or moderate renal impairment (Cohort B). For patients with severe renal impairment, cabazitaxel starting dose was 20 mg/m², escalated to 25 mg/m² at later cycles if no dose-limiting toxicities (DLTs) were observed during Cycle 1. For Cohort C, PK assessment was carried out at the two dose levels for patients who received 25 mg/m² at later cycles. The 20 mg/m² starting dose was based on a possible increase in the free fraction of cabazitaxel in patients with severe renal impairment due to its high plasma protein binding (91.6%, mostly to albumin and lipoproteins) and the frequency of hypoalbuminemia in such patients. DLTs were defined as the following cabazitaxel-related adverse events (AEs, as assessed by the investigator): grade 2 vomiting and/or diarrhea; grade 3–4 non-hematologic AE (excluding grade 3 fatigue and transaminase or bilirubin elevation that returned to baseline prior to next treatment cycle); hematologic toxicity, defined as neutropenic infection, febrile neutropenia (fever of unknown

origin without documented infection, with grade 3–4 neutropenia), grade 4 neutropenia lasting >7 days, or grade 3–4 thrombocytopenia. Toxicity and AEs were graded and recorded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs (NCI CTCAE) v4.03 [21]. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was allowed with therapeutic or prophylactic intent and left to the investigator's judgement.

Patient population

Patients had a diagnosis of a histologically or cytologically proven non-hematologic malignancy that was refractory to standard therapy or for which no standard therapy was available, and for which cabazitaxel was judged to be an adequate treatment option by the investigator. Eligible patients were ≥ 18 years of age with a life expectancy of >3 months, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0, 1 or 2, stable renal function (defined as CrCL within a range of $\pm 10\%$ during a 3-month period with ≥ 3 measurements performed), and adequate liver and bone marrow function (defined as absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$, platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, total bilirubin $\leq 1.0 \times$ institution upper limit of normality [ULN], transaminases $\leq 2.5 \times$ ULN, and alkaline phosphatase $\leq 2.5 \times$ ULN). Patients must have completed prior anticancer therapy ≥ 4 weeks before study entry. Key exclusion criteria included neurotoxicity of grade ≥ 2 , acute renal failure or dialysis that would be required during the study, history of hypersensitivity to docetaxel or polysorbate 80, known brain metastases, and any treatments known to strongly induce CYP3A isoenzymes or to strongly inhibit CYP3A4 activity within 2 weeks before or during the test period for PK sampling. The institutional review board at each participating institution approved the protocol. Written informed consent was obtained from all patients. The study was conducted in accordance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki and good clinical practice.

Baseline and on study assessments

Medical histories were recorded at baseline and assessment of vital signs, physical examinations, ECOG PS, and electrocardiograms were performed at baseline prior to cabazitaxel administration, during study treatment as required and ≥ 30 days after the last administration of study treatment. All signs and symptoms observed from the time of informed consent were recorded as AEs. All AEs were recorded until 30 days after last administration of study treatment. After this follow-up period, only new or ongoing treatment-related AEs were recorded, except for ongoing serious AEs, which were assessed until resolution or

stabilization, regardless of relationship to study treatment. Weekly laboratory evaluations were performed including cell blood counts with differentials, and analysis of coagulation, liver function, plasma electrolytes, glucose, albumin, total proteins, blood urea nitrogen, creatinine and urinalysis. An eye examination was performed at baseline and end of study. CrCL was determined using the CKD-EPI formula and if CrCL decreased by 50% from baseline during the study, or if dialysis was required, treatment was discontinued. The maximum dose delay allowed, due to acute toxicity, was 2 weeks. If the treatment gap was longer than 2 weeks, the patient was discontinued from study treatment. If the dose was reduced due to toxicity, then it was not re-escalated. Up to a maximum of two dose reductions were allowed per patient. Radiologic studies for disease assessment were conducted pretreatment and according to the site practice. Tumor response was assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1).

Pharmacokinetic sampling and bioanalytical methodology

Heparinized blood samples were collected from all patients for cabazitaxel concentration measurement at Cycle 1 (and Cycle 2, or Cycle 3 for one patient, following dose escalation in Cohort C) before start of infusion, 5 min before the end of infusion and then 5, 15 and 30 min, and 1, 2, 3, 5 and 8 h post-infusion, and at approximately 24 (Day 2), 48 (Day 3), 72 (Day 4), 120 (Day 6), 168 (Day 8) and 216 (Day 10) h after the end of infusion. The timing of treatment administration and timing of sampling were precisely recorded for each patient. Total cabazitaxel concentrations in the plasma were determined using a validated liquid chromatography with tandem mass spectrometry method (LC–MS/MS) with a lower limit of quantification (LLOQ) of 1 ng/mL [22, 23]. In addition, blood samples were collected to determine the free, unbound fraction of cabazitaxel in all patients at Cycle 1 before start of infusion, 5 min before the end of infusion, and 3 and 24 h after end of infusion. Free cabazitaxel concentrations were determined after equilibrium dialysis in buffer using a validated LC–MS/MS method with a LLOQ of 0.1 ng/mL.

Pharmacokinetic endpoints and analysis

The primary PK endpoints were area under the plasma concentration versus time curve (AUC) and cabazitaxel clearance (CL). Secondary PK endpoints included observed maximum plasma concentration (C_{max}), volume of distribution at steady state (V_{ss}) and elimination half-life ($t_{1/2\beta}$). V_{ss} and CL normalized by body surface area (BSA; V_{ss}/BSA and CL/BSA) were also calculated. Total plasma concentrations

of cabazitaxel and relative actual time values (as well as actual dose) were used to calculate the PK parameters using non-compartmental analysis (for C_{max}) and individual modeling using a three-compartment open model with first-order elimination (for CL, AUC, V_{ss} and $t_{1/2\beta}$). The calculation of PK parameters was performed using validated softwares (PKDMS version 2 running with WinNonlin Professional, version 5.2.1, Pharsight and WinNonlin Professional, version 6.3, Phoenix, Pharsight), as described previously [24, 25].

Statistical analysis

Sample size for this study was based on empirical considerations and on the experiences in previous population studies; no formal sample size calculation was performed. A total of 24 to 27 patients were expected to be enrolled (at least 8 patients enrolled and evaluable for final PK evaluation in each cohort). One patient with a major deviation (missing PK sample at a critical time point) was excluded from the PK analysis. Statistical analysis evaluated the effect of population group on cabazitaxel PK parameters by modeling the relationship between measures of renal function (CrCL) and the PK parameters with a regression model as recommended by the United States Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) [12, 13]. Log-transformed PK parameters were analyzed using a linear regression model with the independent variable being log-transformed CrCL at screening. Log-transformed BSA was a covariate in the models except in models using BSA normalized parameters. The effect of renal impairment on cabazitaxel PK parameters was analyzed using a linear fixed effects model. Geometric mean estimates were determined using log CrCL values corresponding to the mean boundaries of the CrCL interval covering the patient cohorts with moderate renal impairment (40 mL/min/1.73 m²) and severe renal impairment (15 mL/min/1.73 m²), along with a value representing the normal population and defined as the control (90 mL/min/1.73 m²). Using the regression model parameter estimates, point estimates for PK parameters corresponding to CrCL of 90, 40 and 15 mL/min/1.73 m² were calculated after converting these values to the log scale. Geometric mean estimates were computed, and estimates for the geometric mean ratio of each population group (40 and 15 mL/min/1.73 m²) versus the control population group (90 mL/min/1.73 m²) were calculated. A similar analysis was performed for the models using BSA normalized parameters except log BSA was not used. Cabazitaxel unbound fraction was measured longitudinally in each patient. To estimate cabazitaxel unbound fraction, a linear mixed model was used with log BSA, log CrCL at screening and time as fixed effects, and random intercept and time slope as random effects.

Results

Patient characteristics

Of 32 patients screened, 25 were enrolled between April 2012 and November 2013 including eight in Cohort A (normal renal function), eight in Cohort B (moderate renal impairment) and nine in Cohort C (severe renal impairment; Table 1). No patients failed screening due to renal function. All 25 patients were Caucasian and there was a balanced male/female distribution across all cohorts (Table 1). Baseline liver function appeared consistent across the cohorts with similar rates of hypoalbuminemia (Cohort A: 0; Cohort B: 1/8; Cohort C: 1/9), increased alkaline phosphatase levels (Cohort A: 4/8; Cohort B: 3/8; Cohort C: 2/9), and increased aspartate aminotransferase levels (Cohort A: 0; Cohort B: 1/8; Cohort C: 1/9), reported at baseline for the three cohorts. Most patients (60%) had received ≥ 3 prior anticancer therapies, prior surgery had been performed in 80%, and prior radiation therapy had been administered to 48% of patients. Median CrCL at baseline was 96.8 mL/min in patients with normal renal function (Cohort A), 44.6 mL/min in patients with moderate renal impairment (Cohort B) and 25.2 mL/min in patients with severe renal impairment (Cohort C). The CrCL remained stable in all patients during the study period (Fig. 1).

Treatment characteristics

A total of 140 cycles of cabazitaxel were delivered to 25 patients. The median number of cabazitaxel cycles administered was three (range 1–20; Table 1). The median number of cabazitaxel cycles was similar for patients with varying degrees of renal function, and median relative dose intensity was $>90\%$ in all cohorts. The median duration of study treatment was also similar between cohorts (Table 1). More than one cycle of cabazitaxel 25 mg/m² was received by all eight patients with normal renal function (Cohort A) and seven of eight patients with moderate renal impairment (Cohort B). The remaining patient in Cohort B received cabazitaxel 25 mg/m² in Cycle 1 only and then received 20 mg/m² in Cycle 2, following dose reduction due to febrile neutropenia. Of the nine patients with severe renal impairment in Cohort C who received a cabazitaxel starting dose of 20 mg/m², four patients had a dose escalation to 25 mg/m² (three patients at Cycle 2 and one patient at Cycle 3). The remaining five patients did not receive dose escalations because of DLTs ($n = 3$) and investigator decision ($n = 2$). In Cohort C, one DLT of grade 3 febrile

Table 1 Baseline patient characteristics and treatment characteristics

	Cohort A (normal renal function) 25 mg/m ² n = 8	Cohort B (moderate renal impairment) 25 mg/m ² n = 8	Cohort C (severe renal impairment)			All patients N = 25
			All patients (starting dose 20 mg/m ²) n = 9	Received only 20 mg/m ² n = 5 ^a	Escalated to 25 mg/m ² n = 4	
Patient characteristics						
Male/female, n	2/6	4/4	5/4	3/2	2/2	11/14
Age, years, median (range)	58.5 (38–72)	65.0 (42–77)	66.0 (44–77)	69.0 (61–77)	63.0 (44–75)	62.0 (38–77)
ECOG performance status, n						
0	5	1	2	2	0	8
1	3	6	7	3	4	16
2	0	1	0	0	0	1
Months since diagnosis, median (range)	51.8 (6.6–113.4)	37.2 (8.6–460.7)	44.0 (15.5–154.7)	84.6 (15.5–154.7)	41.0 (25.4–55.6)	44.0 (6.6–460.7)
Primary tumor site, n						
Breast	2	0	0	0	0	2
Cervix	0	2	1	0	1	3
Colon/rectum	3	0	2	1	1	5
Esophagus	0	2	0	0	0	2
Ovary	1	1	0	0	0	2
Pancreas	1	1	0	0	0	2
Prostate	0	0	2	1	1	2
Other ^b	1	2	4	3	1	7
Tumor histology, n						
Adenocarcinoma	6	3	5	2	3	14
Carcinoma	1	4	1	1	0	6
Sarcoma	0	1	1	1	0	2
Other	1	0	2	1	1	3
Extent of disease at study entry, n						
Locally advanced	0	0	1	1	0	1
Metastatic	8	8	8	4	4	24
Prior anticancer regimens, n						
1	1	1	3	2	1	5
2	1	3	1	1	0	5
≥3	6	4	5	2	3	15
Prior taxane therapy, n	4	4	3	0	3	11
Creatinine clear- ance, mL/min, median (range)	96.78 (93.3–101.1)	44.60 (38.8–49.9)	25.24 (8.0–29.0)	15.06 (8.0–25.2)	27.40 (26.5–29.0)	44.39 (8.0–101.1)
Treatment characteristics						
Cabazitaxel cycles, n						
Total	45.0	41.0	54.0	39.0	15.0	140.0
Median per patient (range)	5.0 (2–13)	3.0 (1–15)	5.0 (1–20)	6.0 (1–20)	4.0 (2–5)	3.0 (1–20)
Relative dose intensity, mg/m ² / week, median (range)	91.6 (79.2–99.8)	99.7 (70.2–101.1)	99.0 (88.8–99.9)	99.3 (92.3–99.9)	98.6 (88.8–99.9)	98.3 (70.2–101.1)

Table 1 continued

	Cohort A (normal renal function) 25 mg/m ² n = 8	Cohort B (moderate renal impairment) 25 mg/m ² n = 8	Cohort C (severe renal impairment)			All patients N = 25
			All patients (starting dose 20 mg/m ²) n = 9	Received only 20 mg/m ² n = 5 ^a	Escalated to 25 mg/m ² n = 4	
Duration of study treatment, weeks, median (range)	15.1 (6.0–46.0)	9.0 (3.0–52.1)	15.1 (3.0–65.3)	18.0 (3.0–65.3)	12.1 (6.7–15.3)	11.0 (3.0–65.3)
Discontinued treat- ment, n (%)	8 (100)	8 (100)	9 (100)	5 (100)	4 (100)	25 (100)
Adverse event	0	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	0	3 (12.0)
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0	0
Disease progres- sion	7 (87.5)	4 (50.0)	4 (44.4)	0	4 (100)	15 (60.0)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Patient request	0	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (20.0)	0	2 (8.0)
Other reason	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (33.3)	3 (60.0)	0	5 (20.0)

^a In Cohort C, one patient had a cabazitaxel dose reduction to 15 mg/m² at Cycle 2; this patient received a 20 mg/m² dose at Cycle 1 and was therefore included in the PK population and assessed at Cycle 1

^b One patient each with the following primary tumor sites: skin (Cohort A), adrenal gland (Cohort B), lung (Cohort B), bladder (Cohort C, 20 mg/m²), muscle/soft tissue (Cohort C, 20 mg/m²), peritoneum (Cohort C, 20 mg/m²) and uterus (Cohort C, 25 mg/m²)

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

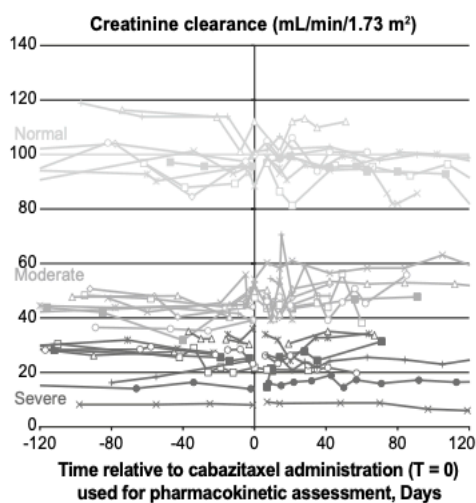


Fig. 1 Creatinine clearance levels observed during the study period; an example observation window of 120 days before to 120 days after cabazitaxel administration and pharmacokinetic assessment is presented

neutropenia led to dose reduction to 15 mg/m² at Cycle 2. No patient received two reductions of cabazitaxel dose, and no patient had dose interruptions.

Pharmacokinetics

Cabazitaxel PK data were obtained from 25 treated patients and 24 were eligible for PK analysis (eight per cohort). One patient (Cohort C) was excluded due to protocol deviation. PK parameters obtained using non-compartmental analysis and three-compartmental analysis (individual modeling) are shown in Table 2. For patients with moderate or severe renal impairment (versus patients with normal renal function), there appeared to be no associations between CL/BSA or AUC normalized to dose (AUC/dose), and degree of renal impairment. Mean CL/BSA observed was similar across all patients with normal renal function (33.5 L/h/m²; geometric mean 32.5 L/h/m²), moderate renal impairment (28.9 L/h/m²; geometric mean 26.5 L/h/m²) and severe renal impairment (29.6 L/h/m² for patients receiving 25 and 20 mg/m² combined; geometric mean 27.0 L/h/m²). The effect of renal impairment on cabazitaxel PK parameters was evaluated in patients with moderate and severe renal impairment in comparison with patients with normal renal function using a regression model of patient PK parameters from the PK population using CrCL values obtained at screening. The primary linear regression of log-transformed parameters (AUC/dose and CL/BSA) versus log-transformed CrCL is shown in Fig. 2. Estimated slopes of linear regression for log PK parameters versus log CrCL were 0.06 (90% CI -0.15, 0.28) for CL/BSA and -0.07 (90% CI -0.30, 0.16)

Table 2 Pharmacokinetic parameters

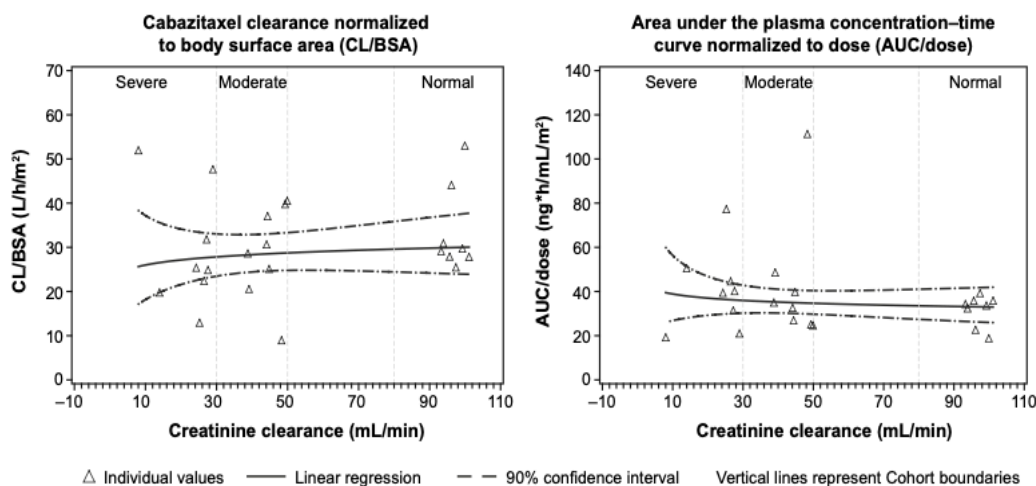
Parameter, mean \pm SD (geometric mean) [CV %]	Cohort A (normal renal function) 25 mg/m ² n = 8	Cohort B (moderate renal impairment) 25 mg/m ² n = 8	Cohort C (severe renal impairment)	
			20 mg/m ² n = 4 ^a	25 mg/m ² n = 4 ^b
Non-compartmental analysis				
C_{max} , ng/mL	161 \pm 57.0 (152) [35]	241 \pm 207 ^c (193) [86]	135 \pm 45.7 (130) [34]	244 \pm 150 (215) [62]
Individual modeling/three-compartmental analysis				
AUC, ng [*] h/mL	787 \pm 177 (766) [23]	1070 \pm 733 (938) [68]	928 \pm 475 (829) [51]	857 \pm 263 (823) [31]
CL, L/h	58.9 \pm 14.7 (57.5) [25]	54.1 \pm 21.9 (49.1) [41]	51.8 \pm 34.4 (44.8) [66]	63.0 \pm 30.5 (58.1) [48]
V_{ss} , L	7730 \pm 3280 (7160) [42]	6730 \pm 2970 (6170) [44]	5810 \pm 1360 (5690) [23]	6470 \pm 3790 (5680) [59]
CL/BSA, L/h/m ²	33.5 \pm 9.76 (32.5) [29]	28.9 \pm 10.7 (26.5) [37]	27.5 \pm 17.1 (24.1) [62]	31.7 \pm 11.4 (30.3) [36]
V_{ss} /BSA, L/m ²	4230 \pm 1360 (4040) [32]	3580 \pm 1480 (3320) [41]	3130 \pm 730 (3060) [23]	3380 \pm 1920 (2970) [57]
$t_{1/2\gamma 3}$, h	122 \pm 43.8 (116) [36]	143 \pm 102 (124) [71]	133 \pm 84.4 (113) [63]	115 \pm 49.8 (103) [43]

^a n = 4; three patients were not included in the statistical analysis for Cycle 1 (20 mg/m²) because they were analyzed at Cycle 2 (25 mg/m²)

^b n = 4; one patient was excluded from statistical analyses because the cabazitaxel dose was decreased to 15 mg/m²

^c n = 7; one patient was excluded from the calculation of summary statistics because of a sampling time deviation at the end of infusion

AUC Area under the plasma concentration–time curve, CL clearance, CL/BSA clearance normalized to body surface area, C_{max} maximum plasma concentration, CV coefficient of variation, SD standard deviation, $t_{1/2\gamma 3}$ elimination half-life, V_{ss} volume of distribution at steady state, V_{ss} /BSA volume of distribution at steady state normalized to body surface area

**Fig. 2** Estimated slope of linear regression for log pharmacokinetic parameters versus creatinine clearance

for AUC/dose. For primary PK parameters, linear regression analysis showed no meaningful increase in cabazitaxel dose-normalized exposure (AUC/dose: $p = 0.5961$) and no

meaningful decrease in cabazitaxel CL/BSA ($p = 0.6268$) associated with the decrease in CrCL (increased renal impairment) within the range of 8.03–101 mL/min.

Table 3 Estimated pharmacokinetic parameters for specified levels of renal function (CrCL)

	Normal renal function (CrCL 90 mL/min/1.73 m ²) ^a	Moderate renal impairment (CrCL 40 mL/min/1.73 m ²) ^a	Severe renal impairment (CrCL 15 mL/min/1.73 m ²) ^a
Geometric mean estimate (90% CI)			
CL/BSA ^b , L/h/m ²	29.81 (24.18–36.75)	28.34 (24.44–32.86)	26.66 (20.15–35.27)
AUC/dose ^c , ng*h/mL/mg/m ²	33.23 (26.65–41.44)	35.21 (30.24–40.99)	37.75 (28.29–50.39)
V _{ss} /BSA ^b , L/m ²	3991.24 (3305.36–4819.44)	3345.54 (2927.74–3822.96)	2702.50 (2100.18–3477.57)
Cabazitaxel F _U ^b , %	5.51 (5.08–5.96)	5.44 (5.13–5.76)	5.36 (4.95–5.80)
Geometric mean ratios versus normal renal function (90% CI)			
CL/BSA ^b , L/h/m ²	–	0.95 (0.80–1.13)	0.89 (0.61–1.32)
AUC/dose ^c , ng*h/mL/mg/m ²	–	1.06 (0.88–1.27)	1.14 (0.76–1.71)
V _{ss} /BSA ^b , L/m ²	–	0.84 (0.72–0.98)	0.68 (0.48–0.96)
Cabazitaxel F _U ^d , %	–	0.99 (0.94–1.04)	0.97 (0.87–1.09)

^a Specified CrCL values correspond to the mean boundaries of the CrCL interval covering the patient cohorts with moderate renal impairment (40 mL/min/1.73 m²) and severe renal impairment (15 mL/min/1.73 m²), versus a value representing the normal population and defined as the control group (90 mL/min/1.73 m²)

^b Model is linear regression: $\log(\text{CL/BSA}) = \log(\text{CrCL}) + \text{Error}$

^c Model is linear regression: $\log(\text{AUC/dose}) = \log(\text{CrCL}) + \log(\text{BSA}) + \text{Error}$

^d Model is linear mixed: $\log(\text{fraction unbound}) = \log(\text{CrCL}) + \log(\text{BSA}) + \text{Time} + (b_0 + b_1 \times \text{Time}) + \text{Error}$

AUC/dose Area under the plasma concentration–time curve normalized to dose, CI confidence interval, CL/BSA clearance normalized to body surface area, CrCL creatinine clearance, F_U unbound fraction

Estimates for the geometric mean ratios of PK parameters for the renal impairment groups (moderate and severe) versus an estimated control group were determined from the linear regression model (Table 3). Log CrCL values corresponding to the mean boundaries of the CrCL interval covering the patient cohorts with moderate renal impairment (40 mL/min/1.73 m²) and severe renal impairment (15 mL/min/1.73 m²) were used, versus a value representing the normal population and defined as the control group (90 mL/min/1.73 m²). The geometric mean ratio for AUC in patients with severe renal impairment versus normal renal function (1.14; 90% CI 0.76, 1.71) indicated no significant impact of renal impairment. For CL/BSA, the geometric mean ratio for patients with severe renal impairment versus patients with normal renal function was 0.89 (90% CI 0.61, 1.32). The predicted CL/BSA for patients with severe renal impairment or normal renal function was 26.66 and 29.81 L/h/m², respectively, which accounts for a maximal decrease in cabazitaxel clearance of 10.6% and indicates no meaningful change in CL/BSA with increased renal impairment. Some secondary PK parameters appeared to have trend for association with decreasing renal function; in particular, V_{ss}/BSA was approximately 2700 L/m² for patients with severe renal impairment versus approximately 4000 L/m² for patients with normal renal function. The log of the linear regression slope was 0.22 (90% CI 0.02, 0.41), indicating that this trend was marginally statistically significant. Results from a sensitivity analysis, where CrCL changes during the time course

of the study were taken into account, showed similar findings.

The estimated unbound fraction of cabazitaxel was low and consistent across the different renal function cohorts (5.36–5.51), indicating that renal impairment had no meaningful effect on the cabazitaxel unbound fraction. This was further supported by the primary linear regression analysis and subsequent estimated slope of linear regression (0.02; 90% CI –0.05, 0.08). Unbound drug PK analysis would therefore lead to the same conclusions as for total drug.

Safety

All patients experienced at least one treatment-emergent AE (TEAE) of any grade. Twenty-three patients (92%) experienced a treatment-related TEAE, which was grade 3–4 in 12 patients (48%). A treatment-related serious TEAE occurred in eight patients (32%). There were no specific patterns of AEs associated with renal impairment. For the most frequently reported TEAEs, incidence rates were not notably different between patients with different levels of renal function. The most frequent treatment-related grade 3–4 TEAE was febrile neutropenia in six patients (24%), including one patient with normal renal function (Cohort A, 12.5%), three patients with moderate renal impairment (Cohort B, 37.5%) and two patients with severe renal impairment (Cohort C, 22.2%), followed by diarrhea in three patients (12%), comprising two patients with moderate renal impairment (Cohort B, 25%) and one patient with

Table 4 Summary of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and laboratory abnormalities

Patients, <i>n</i> (%)	Cohort A (normal renal function) 25 mg/m ² <i>n</i> = 8		Cohort B (moderate renal impairment) 25 mg/m ² <i>n</i> = 8		Cohort C (severe renal impairment)				All patients <i>N</i> = 25			
	All patients (starting dose 20 mg/ m ²) <i>n</i> = 9	Received only 20 mg/m ² <i>n</i> = 5 ^a	Escalated to 25 mg/m ² <i>n</i> = 4	All grades	Grade 3–4	All grades	Grade 3–4	All grades	Grade 3–4	All grades	Grade 3–4	
Grade 3–4 TEAEs, <i>n</i> (%)	6 (75.0)	5 (62.5)	8 (88.9)	5 (100)	3 (75.0)	19 (76.0)						
Grade 3–4 treatment-related TEAEs, <i>n</i> (%)												
Any	4 (50.0)	3 (37.5)	5 (55.6)	4 (80.0)	1 (25.0)	12 (48.0)						
Diarrhea	0	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (20.0)	0	3 (12.0)						
Asthenia	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (4.0)						
Dizziness	0	0	1 (11.1)	0	1 (25.0)	2 (8.0)						
Fatigue	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (4.0)						
Abdominal pain	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (4.0)						
Febrile neutropenia	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (22.2)	1 (20.0)	1 (25.0)	6 (24.0)						
Soft tissue infection	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (4.0)						
Grade 3–4 hematologic TEAEs of any causality ^b , <i>n</i> (%)												
Anemia	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (20.0)	0	3 (12.0)						
Leukopenia	7 (87.5)	7 (87.5)	6 (66.7)	3 (60.0)	3 (75.0)	20 (80.0)						
Neutropenia	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (77.8)	4 (80.0)	3 (75.0)	21 (84.0)						
Lymphopenia	3 (37.5)	4 (50.0)	3 (33.3)	2 (40.0)	1 (25.0)	10 (40.0)						
Grade 3–4 laboratory abnormalities of any causality, <i>n</i> (%)												
Alkaline phosphatase increased	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (4.0)						
Hypercalcemia	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (8.0)						
Creatinine increased	0	0	4 (44.4)	4 (80.0)	0	4 (16.0)						
Hyperkalemia	0	0	1 (11.1)	1 (20.0)	0	1 (4.0)						
Hypokalemia	0	0	1 (11.1)	0	1 (25.0)	1 (4.0)						
Hypermagnesmia	0	0	2 (22.2)	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (8.0)						
Blood bilirubin increased	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (4.0)						
Renal and urinary TEAEs of any causality, <i>n</i> (%)												
Any renal and urinary disorder	3 (37.5)	0	1 (12.5)	0	1 (11.1)	0	1 (20.0)	0	0	0	5 (20.0)	0
Dysuria	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
Renal colic	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
Non-infective cystitis	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
Hematuria	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
Acute renal failure	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
Urinary retention	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
Discontinuations due to TEAEs, <i>n</i> (%)												
Any TEAE leading to treatment discontinuation	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	3 (12.0)	3 (12.0)
Cholecystitis, infective	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
Colitis, ischemic	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)

Table 4 continued

	All grades	Grade 3–4	All grades	Grade 3–4	All grades	Grade 3–4	All grades	Grade 3–4	All grades	Grade 3–4	All grades	Grade 3–4
Diarrhea	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
Pneumonia	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.0)	0

^a In Cohort C, one patient had a cabazitaxel dose reduction to 15 mg/m² at Cycle 2; this patient received a 20 mg/m² dose at Cycle 1 and was therefore included in the PK population and assessed at Cycle 1

^b Hematologic TEAEs based on laboratory abnormalities

severe renal impairment (Cohort C, 11.1%; Table 4). The most frequent grade 3–4 hematologic TEAE based on laboratory assessments was neutropenia which was reported in 21 patients (84%) including seven patients from each cohort of patients (Cohort A, 87.5%; Cohort B, 87.5%; Cohort C, 77.8%), followed by leukopenia in 20 patients (80%), comprising seven patients with normal renal function (Cohort A, 87.5%), seven patients with moderate renal impairment (Cohort B, 87.5%) and six patients with severe renal impairment (Cohort C, 66.7%; Table 4). Grade 3–4 laboratory abnormalities, such as isolated electrolyte imbalances, were reported in a small number of patients and are anticipated in this population of advanced cancer patients with renal insufficiency and some with possible paraneoplastic syndromes (Table 4). There was no specific pattern of abnormality detected. Differences among cohorts in the number of patients presenting with creatinine increase were also anticipated and were directly related to their renal function status. No grade 3–4 TEAEs related to renal and urinary toxicity were observed in any patient (a detailed overview of TEAEs is displayed in Table 4).

Patients with severe renal impairment in Cohort C were assessed for DLTs during Cycle 1 as part of the dose escalation determination. Three patients in Cohort C experienced a DLT during Cycle 1, including grade 3 febrile neutropenia, grade 3 diarrhea and grade 3 neutropenia.

Three patients (12%) discontinued treatment because of a TEAE (Table 4). Of patients with moderate renal impairment (Cohort B), two patients discontinued cabazitaxel because of treatment-related diarrhea ($n = 1$) and a serious AE (cholecystitis; $n = 1$) considered unrelated to treatment. Of patients with severe renal impairment (Cohort C), one patient receiving cabazitaxel 20 mg/m² discontinued treatment because of serious AEs (ischemic colitis and pneumonia) considered unrelated to treatment.

Efficacy

Efficacy assessments were not an objective of this study, but tumor response by RECIST criteria was evaluated per the investigators usual practice. Partial response was seen in two patients (8%) including one patient in Cohort A with breast cancer and one patient in Cohort C with bladder

cancer. Stable disease was reported in 11 patients (44%) and progressive disease in nine patients (36%). Three patients were not evaluable for tumor response or did not have measurable disease at baseline.

Discussion and conclusions

Patients with renal or hepatic impairment are generally excluded from phase I clinical trials due to the challenges they present [26], therefore most cancer treatments are approved with limited information on their PK in these patient populations. PK and safety studies in patients with renal impairment may be requested by regulatory authorities at the time of treatment approval, although many studies are conducted post-approval. The primary goal of phase I PK studies in patients with impaired renal function is to determine whether the PK is altered to such an extent that the dosage should be adjusted from the established, approved dose. There are many previous and ongoing PK studies performed in cancer patients [26–32]. For example, oxaliplatin and imatinib PK studies concluded that, even though drug clearance may be decreased and exposure increased, treatments were well tolerated and no dose reduction was necessary in patients with mild-to-moderate renal impairment [27, 28]. For other treatments such as vinflunine, pemetrexed and eribulin, PK studies supported a dose reduction from the approved dose in patients with renal impairment [29, 30, 32].

Since cabazitaxel is only minimally excreted via the kidneys (3.7 with 2.3% excreted as unchanged drug) [15], it was considered unlikely that renal impairment would influence the PK of cabazitaxel. This article details the results of the first study conducted to assess the safety and PK of cabazitaxel in patients with moderate or severe renal impairment, as this population of patients have been excluded from prior studies of cabazitaxel or minimally represented. In a previous population PK analysis of cabazitaxel, patients with moderate or severe renal impairment accounted for less than 10% of the patient population (15/170) [16]. The current phase I PK and safety study confirms the findings of the previous PK population analysis that cabazitaxel dose modification is not required

for patients with moderate or severe renal dysfunction as renal impairment had no meaningful effect on the PK of cabazitaxel. Increasing renal impairment did not result in any meaningful increase in cabazitaxel dose-normalized exposure or decrease in cabazitaxel CL/BSA. Cabazitaxel clearance was similar regardless of renal impairment and was within the range of values observed in previous studies in patients with advanced solid tumors [16, 24, 25]. In two phase I studies, the mean cabazitaxel clearance rates were high (27.3–44.7 L/h/m²) [24, 25]. In the population PK assessment of cabazitaxel in patients with advanced solid tumors from five different studies, including the two phase I studies (total: $n = 170$; ranging between $n = 13$ and $n = 67$), the mean clearance of cabazitaxel ranged from 12.1 to 34.5 L/h/m² [16], which was lower than those values obtained from the individual modeling [24, 25]. The population PK analysis allowed for a better estimation of the PK parameters from the phase I studies as the impact of sample times was reduced. Renal impairment also had no meaningful effect on the unbound fraction of cabazitaxel, which is consistent with the high binding of cabazitaxel to total plasma proteins observed *ex vivo* and *in vitro* (89–92%) [16, 25, 33].

The trends in PK parameters associated with renal function were not considered clearly established for any parameter because of the large variability in parameters that was not well accounted for by the linear regression models, indicating a limitation of the methodology. This was demonstrated by the lack of precision (large confidence intervals) in the estimates of both geometric mean ratios and point parameters in patients with severe renal impairment. In addition, outlier values in different parameters were seen in different patients. Including a cohort of patients with mild renal impairment in this study would have allowed for assessments over a wider range of renal function and provided information for patients with CrCL levels falling into the ≥ 50 to ≤ 80 mL/min/1.73 m² interval, which may have refined the linear regression models. Patients with mild renal impairment were not included because cabazitaxel is minimally excreted by the kidneys, meaning that assessment of cabazitaxel in patients with moderate or severe renal impairment would provide the most clinically relevant information. In our opinion, the findings in patients with moderate or severe renal impairment suggest that further studies in patients with mild renal impairment are not required. However, for studies of new agents where the PK of certain treatments may be affected by renal impairment, obtaining data from a patient population spanning a continuous range of CrCL levels and including patients with a complete series of renal function and impairment, may be an ideal approach.

The overall safety and AE profile of cabazitaxel observed in patients with normal or moderate renal

impairment in this study was consistent with the known safety profile of cabazitaxel, and no new safety issues were identified. For the most frequently reported TEAEs, incidence rates were similar for patients with different levels of renal function. The low rate of AEs related to renal toxicity in patients with renal impairment suggests that renal function does not decrease during cabazitaxel treatment. The overall rate of grade 3–4 neutropenia in this study, based on laboratory assessments, was 84%. This is similar to the rate of neutropenia reported in the phase III TROPIC trial (94% all grades, 82% grade 3–4) [14]. The overall rate of grade 3–4 febrile neutropenia in this study was 24%, compared with 8% in TROPIC. This apparent difference could be due to the smaller number of patients, the heterogeneous patient population, or the more heavily pretreated patient population, in this phase I study compared with TROPIC.

Patients with mild-to-moderate renal impairment pose an increasingly frequent challenge for clinicians. Taking into consideration the results of this study and other studies assessing the PK and safety of treatments in patients with renal dysfunction, patients with renal impairment could be considered for entry into selected phase I studies of treatments with low renal clearance, where it is deemed unlikely that renal impairment would affect drug PK [26]. This will provide data for new agents in this patient population earlier and increase patient access to clinical trials and experimental treatments. Furthermore, results from such PK studies would inform regulatory authorities as to whether dose modifications should be recommended for certain patient subpopulations.

In summary, the data support the clinical recommendation that full doses of cabazitaxel (25 mg/m²) can be safely administered every 3 weeks to patients with mild-to-severe renal dysfunction.

Acknowledgements The authors would like to thank participating patients and their families, in addition to all staff at participating sites. The authors would like to acknowledge the assistance received from Gemma Sala (Clinical Trial Office Manager), Elisabet Sicart (Study Coordinator) and Laia Cano (Data Entry) in managing this clinical trial. This study was supported by Sanofi. The authors received editorial support in the form of medical writing services provided by Danielle Lindley of MediTech Media, funded by Sanofi. The authors were responsible for all content and editorial decisions and received no honoraria related to the development of this manuscript. The authors had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Javier Garcia-Corbacho acknowledges clinical fellowship support from SEOM. Experimental Cancer Medicine Centre (ECMC) and NIHR Biomedical Research Centre (BRC) funding is also acknowledged for the Cambridge Cancer Centre.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest This study was sponsored by Sanofi. Analfá Azaro, Jordi Rodón, Silvia Damian, Javier Garcia-Corbacho and Maja de Jonge have no conflicts of interest to disclose. Jean-Pascal

Machiels has been a member of advisory boards for Boehringer Ingelheim (without compensation) and MSD, and received research grants from Novartis, Bayer and Janssen. Sylvie Rottey has been a member of advisory boards and received research funding from Sanofi. Richard Baird and Ron Mathijssen have received research funding from Sanofi. Pierre-François Clot, Claudine Wack, and Liji Shen are employees of Sanofi. Liji Shen is a stock holder of Sanofi.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

- Aapro M, Launay-Vacher V (2012) Importance of monitoring renal function in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 38:235–240
- Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzeboc P, Deray G (2007) Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 110:1376–1384
- Launay-Vacher V, Etesami R, Janus N, Spano JP, Ray-Coquard I, Oudard S, Gligorov J, Pourrat X, Beuzeboc P, Deray G, Morere JF (2009) Lung cancer and renal insufficiency: prevalence and anticancer drug issues. *Lung* 187:69–74
- Launay-Vacher V, Gligorov J, Le Tourneau C, Janus N, Spano JP, Ray-Coquard I, Oudard S, Pourrat X, Morere JF, Deray G, Beuzeboc P (2010) Prevalence of renal insufficiency in breast cancer patients and related pharmacological issues. *Breast Cancer Res Treat* 124:745–753
- Launay-Vacher V, Ayllon J, Janus N, Spano JP, Ray-Coquard I, Gligorov J, Pourrat X, Morere JF, Beuzeboc P, Deray G, Oudard S (2009) Drug management of prostate cancer: prevalence and consequences of renal insufficiency. *Clin Genitourin Cancer* 7:E83–E89
- Janus N, Oudard S, Beuzeboc P, Gligorov J, Ray-Coquard I, Morere J, Spano J, Pourrat X, Deray G, Launay-Vacher V (2009) Prevalence of renal insufficiency in cancer patients: data from the IRMA-2 study. *J Clin Oncol* 27:9559
- Arellano J, Hernandez RK, Wade SW, Chen K, Pirolli M, Quach D, Quigley J, Liede A, Shahinian VB (2015) Prevalence of renal impairment and use of nephrotoxic agents among patients with bone metastases from solid tumors in the United States. *Cancer Med* 4:713–720
- Bournakis E, Dimopoulos MA, Bamias A (2011) Management of advanced bladder cancer in patients with impaired renal function. *Exp Rev Anticancer Ther* 11:931–939
- Finkel KW, Foringer JR (2007) Renal disease in patients with cancer. *Nat Clin Pract Nephrol* 3:669–678
- Zhang Y, Zhang L, Abraham S, Apparaju S, Wu TC, Strong JM, Xiao S, Atkinson AJ Jr, Thummel KE, Leeder JS, Lee C, Burckart GJ, Lesko LJ, Huang SM (2009) Assessment of the impact of renal impairment on systemic exposure of new molecular entities: evaluation of recent new drug applications. *Clin Pharmacol Ther* 85:305–311
- Vaughn DJ (2008) Chemotherapeutic options for cisplatin-ineligible patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer Treat Rev* 34:328–338
- US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2010) Guidance for industry, pharmacokinetics in patients with impaired renal function: Study design, data analysis, and impact on dosing and labelling. Revised March 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM204959.pdf>. Accessed May 2016
- European Medical Agency (2014) Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function. Revised February 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162133.pdf. Accessed May 2016
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO (2010) Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147–1154
- Ridoux L, Semiond DR, Vincent C, Fontaine H, Mauriac C, Sanderink GJ, Oprea C, Kelly L, Clive S (2015) A phase I open-label study investigating the disposition of [¹⁴C]-cabazitaxel in patients with advanced solid tumors. *Anticancer Drugs* 26:350–358
- Ferron GM, Dai Y, Semiond D (2013) Population pharmacokinetics of cabazitaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 71:681–692
- Pivot X, Koralewski P, Hidalgo JL, Chan A, Goncalves A, Schwartsmann G, Assadourian S, Lotz JP (2008) A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 19:1547–1552
- QxMD Online Calculator (2015) Chronic kidney disease: epidemiology collaboration formula—Calculator to estimate glomerular filtration rate using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). <http://www.qxmd.com/calculator-online/nephrology/ckd-epi-egfr>. Accessed May 2016
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF III, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150:604–612
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froisart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS (2010) Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 56:486–495
- National Cancer Institute (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>. Accessed May 2016
- de Bruijn P, de Graan AJ, Nieuweboer A, Mathijssen RH, Lam MH, de Wit R, Wiemer EA, Loos WJ (2012) Quantification of cabazitaxel in human plasma by liquid chromatography/triple-quadrupole mass spectrometry: a practical solution for non-specific binding. *J Pharm Biomed Anal* 59:117–122
- Lockhart AC, Sundaram S, Sarantopoulos J, Mita MM, Wang-Gillam A, Moseley JL, Barber SL, Lane AR, Wack C, Kasalov L, Dedieu JF, Mita AC (2014) Phase I dose-escalation study of cabazitaxel administered in combination with cisplatin in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 32:1236–1245
- Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, de Bono JS, Goetz AD, Ochoa L, Forouzesh B, Beeram M, Patnaik A, Molpus K,

- Semiond D, Besenval M, Tolcher AW (2009) Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 15:723–730
25. Dieras V, Lortholary A, Laurence V, Delva R, Girre V, Livartowski A, Assadourian S, Semiond D, Pierga JY (2013) Cabazitaxel in patients with advanced solid tumours: results of a Phase I and pharmacokinetic study. *Eur J Cancer* 49:25–34
 26. Malik L, Mejia A, Weitman S (2014) Eligibility of patients with renal impairment for Phase I trials: Time for a rethink? *Eur J Cancer* 50:2893–2896
 27. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, Mani S, Ramanathan RK, Doroshow J, Hamilton A, Mulkerin D, Graham M, Lockwood GF, Ivy P, Egorin M, Schuler B, Greenslade D, Goetz A, Knight R, Thomas R, Monahan BP, Dahut W, Grem JL (2003) Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol* 21:2664–2672
 28. Gibbons J, Egorin MJ, Ramanathan RK, Fu P, Mulkerin DL, Shibata S, Takimoto CH, Mani S, LoRusso PA, Grem JL, Pavlick A, Lenz HJ, Flick SM, Reynolds S, Lagattuta TF, Parise RA, Wang Y, Murgu AJ, Ivy SP, Remick SC (2008) Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of renal dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol* 26:570–576
 29. Isambert N, Delord JP, Tourani JM, Fumoleau P, Ravaud A, Pinel MC, Petain A, Nguyen T, Nguyen L (2014) How to manage intravenous vinflunine in cancer patients with renal impairment: results of a pharmacokinetic and tolerability phase I study. *Br J Clin Pharmacol* 77:498–508
 30. Mita AC, Sweeney CJ, Baker SD, Goetz A, Hammond LA, Patnaik A, Tolcher AW, Villalona-Calero M, Sandler A, Chaudhuri T, Mollpus K, Latz JE, Simms L, Chaudhary AK, Johnson RD, Rowinsky EK, Takimoto CH (2006) Phase I and pharmacokinetic study of pemetrexed administered every 3 weeks to advanced cancer patients with normal and impaired renal function. *J Clin Oncol* 24:552–562
 31. US National Institutes for Health (ClinicalTrials.gov) (2015) Pharmacokinetics and safety of regorafenib (bay73-4506) in cancer subjects with severe renal impairment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01853046>. Accessed May 2016
 32. Tan AR, Sarantopoulos J, Lee L, Reyderman L, He Y, Olivo MS, Goel S (2015) Pharmacokinetics (PK) of eribulin mesylate in cancer patients (pts) with normal and impaired renal function. *J Clin Oncol* 32:2595
 33. Sanofi (2014) JEV TANA® (cabazitaxel) injection, Prescribing Information, FDA. <http://products.sanofi.us/jevtana/jevtana.html>. Accessed May 2016

Estudio 2: “An Open-Label, Multicenter, Pharmacokinetic Study of Trabectedin in Subjects with Advanced Malignancies and Hepatic Dysfunction”

DOI

<https://doi.org/10.1007/s10637-017-0546-9>

6. Discusión

En este estudio de tesis se ha mostrado por primera vez que en pacientes con cáncer la IR (grave y moderada) no afecta la farmacocinética del cabazitaxel. Sin embargo, la IH causa un incremento de la exposición (C_{max} y AUC) de la trabectedina. En línea con el enfoque integral de la disfunción de órganos, en este estudio de tesis se desarrollaron los estudios de cabazitaxel y trabectedina en pacientes con IR e IH respectivamente. El escenario teórico ideal hubiera sido la realización de un estudio clínico farmacocinético completo de cada fármaco en pacientes con IH e IR para entender globalmente el efecto de la disfunción orgánica en la farmacocinética de cada fármaco y reducir la variabilidad del análisis de los datos; por lo que se planteó el estudio de cabazitaxel en IR en paralelo al estudio de cabazitaxel en pacientes con IH (*Sarantopoulous J., et al 2017*) que se desarrolló en otro centro. En un contexto similar, el estudio clínico farmacocinético de erlotinib incluyó pacientes con IR e IH simultáneamente (NCT00030498) a pesar que la eliminación renal del erlotinib es menor del 10%. Dicho estudio demostró una diferencia estadísticamente significativa para el CL del erlotinib entre los pacientes con IH y función hepática normal; mientras que los pacientes con IR no presentaron diferencias en el CL del erlotinib (*Miller AA., et al 2007*). Por el contrario, nuestro estudio clínico farmacocinético de trabectedina fue llevado a cabo sólo en pacientes con IH debido a que la eliminación renal de la trabectedina es casi nula (<1%) (*Brandon EF., et al 2005; Reid JM., et al 2002; Beumer JH., et al. 2005; Beumer JH., et al 2007*).

Por otro lado, se sabe que la IH e IR afectan el CL_{NR} y que el efecto de la IR en los procesos ADME es impredecible debido a que este efecto es no cuantificable (*Frye RF., et al 2006; Leblond FA., et al 2000; Leblond F., et al 2001; Leblond FA., et al 2002; Guévin C., et al 2002; Sun H., et al 2004; Sun H., et al 2006; Michaud J., et al 2005; Michaud J., et al 2006; Nolin TD., et al 2008; Naud J., et al 2007; Naud J., et al 2008; Simard E., et al 2008*). En cualquier

caso, el deterioro de la función hepática, sea por una afectación indirecta como ocurre con la ERC o por la misma EHC, conlleva a un declive del CL_H . En nuestro estudio, la IR no afectó el CL_{NR} del cabazitaxel ni otros procesos ADME, pero la IH afectó el CL_H como se confirmó en el estudio de la trabectedina. El efecto de la IH sobre el CL_H de un fármaco depende de la extensión y tipo de daño histopatológico hepático (*Hung DY., et al 2002; Le Couteur DG., et al 2005; Morgan DJ., et al 1995*) y de la afectación de los genes de las enzimas CYP450 y/o los transportadores. Además, la magnitud de la disminución del CL_H de un fármaco es diferente para cada fármaco y depende del índice de EH del fármaco (*Liu L., et al 2005; Verbeeck RK. 2008; August DA., et al 1995*). Todas estas variables hacen aún más difícil predecir en algunos casos si la disfunción del órgano afectará o no las variables farmacocinéticas como es el caso del cabazitaxel.

Los diferentes aspectos farmacocinéticos de los fármacos se consideraron en este estudio de tesis que se discutirán a continuación en el contexto de los resultados obtenidos.

6.1 Efecto de la IR e IH en la farmacocinética del cabazitaxel y trabectedina

Por lo que corresponde a la farmacocinética de los fármacos de nuestro estudio, los parámetros farmacocinéticos principales (AUC y CL) del cabazitaxel no se vieron afectados significativamente en los pacientes con IR. El análisis de regresión lineal no mostró un aumento significativo en la exposición normalizada a la dosis del cabazitaxel (AUC/dosis: $p=0,5961$) a pesar que las medias geométricas de la AUC de cada grupo muestran una mínima tendencia a valores más elevados en los grupos de IR (AUC 766ng*h/mL [FG normal], AUC 938ng*h/mL [IR moderada] y AUC 832ng*h/mL [IR grave]), pero con gran variabilidad. Tampoco se observó una disminución significativa en el CL normalizado a BSA (BSA; del inglés body surface area) (CL/BSA) del cabazitaxel asociado a una disminución del

CL_{CR} dentro del rango de 8,03-101mL/min (p=0,6268); considerando el CL_{CR} como parámetro de empeoramiento de la función renal.

De cara a poner en contexto los resultados de este estudio, la media de la AUC del cabazitaxel en pacientes con IR fue levemente mayor comparada con la media de la AUC observada en los sujetos con función renal normal que recibieron C25 (IR moderada: AUC 1070ng*h/mL \pm 733; IR grave: AUC 857ng*h/mL \pm 263; función renal normal: AUC 787ng*h/mL \pm 177). Sin embargo, la exposición al cabazitaxel en los pacientes con cáncer e IR moderada y grave no fue, en general, mayor a la exposición del cabazitaxel de los pacientes con cáncer y función renal normal tratados en los estudios clínicos fase 1 previos (AUC media 1,038 \pm 299; AUC media 678) [41%]) (Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013). En cuanto a los valores del CL/BSA del cabazitaxel en los pacientes con IR (IR moderada CL/BSA 28,9L/h/m², IR grave CL/BSA 29,6L/h/m²) de nuestro estudio, todos los resultados también estuvieron dentro del rango de los valores informados en los estudios clínicos fase 1 de cabazitaxel previos en pacientes con función renal normal (27,3–44,7L/h/m²) (Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013); aunque los valores del CL del cabazitaxel de los estudios clínicos fase 1 fueron algo superiores a los valores publicados en el estudio de análisis farmacocinético poblacional (Ferron G., et al 2013). El estudio de análisis farmacocinético poblacional incluyó los resultados de cinco estudios de cabazitaxel en pacientes con diferentes tumores sólidos, y el CL promedio varió en el rango de 12,1 a 34,5L/h/m². Estos valores fueron inferiores a los valores obtenidos del modelado individual de cada estudio, pero permitió una mejor estimación de los parámetros farmacocinéticos de los estudios clínicos fase 1 debido a que redujo el impacto de los tiempos de muestreo en el análisis (Diéras V., et al 2013; Ferron G., et al 2013). No obstante, en nuestro estudio el promedio del CL/BSA de cabazitaxel informado fue similar en todos los pacientes. Todos los pacientes de nuestro estudio presentaron un CL/BSA dentro del rango del CL/BSA de los pacientes con función renal normal previamente conocido (pacientes con función renal normal CL/BSA 33,5L/h/m², media geométrica 32,5L/h/m²; IR moderada CL/BSA 28,9L/h/m², media geométrica 26,5L/h/m²; e IR grave CL/BSA 29,6L/h/m² para pacientes que reciben C25 y C20 combinado; media geométrica 27,0L/h/m²) (Mita AC., et al 2009;

Diéras V., et al 2013; Ferron G., et al 2013). De modo que estos resultados demostraron que la IR no tiene un efecto significativo en la farmacocinética del cabazitaxel.

En cambio, dos estudios mencionados en el trabajo de esta tesis demostraron que sólo la IH grave afecta significativamente la exposición y CL del cabazitaxel (ratio de CL/BSA y AUC normalizado a la dosis de 1,35 y 1,30 respectivamente) (*Sarantopoulous J., et al 2014; Ferron G., et al 2013; Sarantopoulous J., et al 2017*). Por tanto, el efecto modesto de la IH sobre los dos parámetros farmacocinéticos principales del cabazitaxel es consistente con su CL_H que es dependiente del flujo sanguíneo hepático y un índice de EH alto (*Mita AC., et al 2009; Sarantopoulous J., et al 2017; Sarantopoulous J., et al 2014*).

Si bien la IR no afectó el CL del cabazitaxel, la posibilidad de que ello ocurriera era incierta debido a que el efecto de la IRC, especialmente la IRC grave, sobre el metabolismo hepático y el CL_{NR} del cabazitaxel era desconocido e impredecible considerando el efecto de la IH grave en el CL y exposición del cabazitaxel y los datos del efecto de la IRC en el metabolismo hepático demostrado en los diferentes estudios (*Sarantopoulous J., et al 2017; Tang SC., et al 2015; Rixe O., et al 2013; Ridoux L., et al 2015; Nolin TD., et al 2008; Xiao JJ., et al 2017; Leblond FA., et al 2000; Leblond FA., et al 2001; Leblond FA., et al 2002; Dowling TC., et al 2003; Elston AC., et al 1993; Yeung CK., et al 2014; Dreisbach AW., et al 2003*). Aunque se desconoce el mecanismo exacto por el cual se producen modificaciones en el CL_{NR} en la población con IRC, se conoce que las toxinas urémicas producen alteraciones a nivel de la transcripción y/o traducción del ADN y modificaciones posttranscripcionales del ADN (p.ej. de las enzimas metabolismo hepático) cuyo efecto no es el mismo para todas las isoenzimas CYP450 y no se puede medir (*Sun H., et al 2004; Michaud J., et al 2005; Nolin TD., et al 2008*). Dado que el metabolismo del cabazitaxel está mediado principalmente por las enzimas CYP450 (>95%), particularmente por las isoenzimas CYP3A4/5 (80-90%) y CYP2C8 (<10%) (*Tang SC., et al 2015; Rixe O., et al 2013; Ridoux L., et al 2015*), la IR con periodos de uremia podría haber afectado el CL del cabazitaxel por afectación de su metabolismo hepático y CL_{NR} . Por otro lado, se asume que la IR no afectó el CL_{NR} del cabazitaxel debido sus características farmacocinéticas. El cabazitaxel tiene un índice de EH intermedio-alto con un CL_H ($53,5 \pm 20,3L/h$) dependiente

en su mayor parte del flujo sanguíneo hepático que representa el 61% del flujo sanguíneo hepático (87L/h) (Mita AC., et al 2009), y relativamente insensible a los cambios del metabolismo enzimático (CL_{int}) (August DA., et al 1995; Delcò F., et al 2005; Verbeeck RK. 2008; Sun H., et al 2016). Además, dado que el flujo sanguíneo hepático no está alterado en la IR, los cambios en el CL_{int} causados por la IR no afectan el CL_{NR} del cabazitaxel. Por tanto, si los pacientes con IR moderada y grave de este estudio tuvieron alguna afectación a nivel de las isoenzimas CYP450 involucradas en el CL_{int} del cabazitaxel por la exposición a los tóxicos urémicos (Tang SC., et al 2015; Rixe O., et al 2013; Ridoux L., et al 2015), ello no afectó globalmente el CL_{NR} del cabazitaxel. Para interpretar la idoneidad de los resultados del estudio de cabazitaxel, se hace referencia a los resultados del estudio clínico de imatinib en pacientes con IR. En dicho estudio se demostró una disminución significativa del CL del imatinib asociada al deterioro de la función renal a pesar que el CL_R del imatinib es inferior al 13%. El imatinib tiene un extenso metabolismo hepático, principalmente mediado por las isoenzimas CYP3A4/5, que es afectado significativamente por la administración de ketoconazol que produce un aumento de la exposición del imatinib del 40% y disminución de su CL del 28,6%. Por tanto, basado en estos resultados, una disminución del CL del imatinib en los pacientes con IR es probable que suceda a diferencia del cabazitaxel. Gibbons J. y colaboradores demostraron que la IR afecta el CL del imatinib. El resultado del estudio es atribuible a la disminución del CL_{NR} del imatinib por afectación del CL_{int} por la IR. Debido a que el CL_H del imatinib depende en mayor medida del CL_{int} con un índice de EH bajo (CL_H dependiente del flujo sanguíneo es 1,3mL/min que representa 18% del flujo sanguíneo y 30 % del flujo sanguíneo hepático, 780mL/min) (Peng B. et al 2004; Gibbons J., et al 2008; Dreisbach AW., et al 2003).

En el estudio de trabectedina de esta tesis doctoral se demostró que la IH afecta significativamente los parámetros farmacocinéticos principales de la trabectedina. La media geométrica de la AUC estuvo significativamente aumentada en los pacientes con IH (AUC_{last} 45,95ng.h/mL/mg). Este resultado no es comparable con los valores de la AUC de la trabectedina publicados en los primeros estudios clínicos en pacientes con función hepática y renal normal debido a la gran variabilidad de las dosis y los esquemas de administración de trabectedina con diferentes intervalos de tiempo de administración

usados, y la variabilidad en el tiempo del último punto de la toma de muestra de sangre para la determinación de las concentraciones de la trabectedina (AUC_{24h} , AUC_{48h} , AUC_{168h} o AUC no informada) (Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Van Kesteren C., et al 2000; Ryan DP., et al 2001; Pardo B., et al 2012). Sin embargo, este estudio de trabectedina tuvo un grupo control que permitió comparar los resultados de los parámetros farmacocinéticos de la exposición de la trabectedina de los pacientes con IH con los resultados de los pacientes con función hepática normal. Además, el efecto de la IH en la exposición de la trabectedina demostrado por las relaciones de las medias geométricas de la C_{max} y AUC_{last} normalizadas a la dosis entre los pacientes con IH y el grupo control de 1,40 (IC 90%; 0,99, 1,99) y 1,97 (IC 90%; 1,20, 3,22) respectivamente es consistente con los resultados del estudio de Machiels y colaboradores (Machiels JP., et al 2014). Por lo que podemos afirmar que los resultados de este estudio de trabectedina y los resultados del estudio de interacciones de fármacos están en línea y se corresponden con el gran metabolismo hepático de la trabectedina (Beumer JH., et al 2007).

También, este estudio de tesis confirmó que el CL de la trabectedina está disminuido significativamente en los pacientes con IH respecto a los pacientes con función hepática normal. En este estudio, la media del CL de la trabectedina en el grupo de pacientes con IH que recibieron la dosis de $0,58\text{mg}/\text{m}^2$ es de $29,1\text{L}/\text{h}$ (DE 19,6). Desafortunadamente, el CL de la trabectedina en los pacientes con IH que recibieron la dosis de $0,9\text{mg}/\text{m}^2$ no se pudo calcular. Estos resultados son consistentes con el hecho que la trabectedina tiene un extenso metabolismo hepático y es transformada en un gran número de metabolitos que se eliminan en orina y heces, y la presencia de trabectedina inalterada en orina y heces es menor del 1% (Rowland M., et al 1995; Beumer JH., et al 2005; Perez-Ruixo JJ., et al 2007; Van Kesteren C., et al 2000; Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Ryan DP., et al 2001; Von Mehren M., et al 2008; Brandon EF., et al 2005; Reid JM., et al 2002). Asimismo, la disminución del CL de la trabectedina es coherente con una eliminación hepática de la trabectedina que equivale a 0,5 veces el flujo sanguíneo hepático y se asocia a un índice de EH intermedio-alto (Rowland M., et al 1995; Beumer JH., et al 2005; Perez-Ruixo JJ., et al 2007; Van Kesteren C., et al 2000; Taamma A., et al 2001;

Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Ryan DP., et al 2001; Von Mehren M., et al 2008; Brandon EF., et al 2005; Reid JM., et al 2002).

Destaco también que el CL de la trabectedina en los pacientes con IH de este estudio de tesis es inferior al CL de la trabectedina informado en el estudio de Pardo B. y colaboradores en pacientes con cáncer e IH (CL (38,9L/h; DE 6,8) (*Pardo B., et al 2012*). Además, el CL estimado de la trabectedina en el grupo control (38,6L/h; DE 19,0) de este estudio coincide con el CL estimado de la trabectedina del grupo de IH del estudio de Pardo B. y colaboradores. Esta diferencia entre los valores del CL de la trabectedina entre ambos estudios se debe, en parte, a que la diferencia en la clasificación de IH usada y la representatividad de la población con IH en cada estudio. Por lo que podemos decir que los resultados de este estudio de tesis son de mayor precisión debido a que usó las determinaciones plasmáticas de BT y AST/ALT para la selección de los pacientes con IH (*Patel H., et al 2004*). En la misma línea, la media del CL de trabectedina estimado en el grupo control (38,6L/h; DE 19,0) de este estudio es similar a la media del CL de la trabectedina estimado en el estudio de análisis farmacocinético poblacional (35L/h); y levemente inferior pero dentro del rango del CL de la trabectedina (34,3-77,1L/h) informado en los estudios clínicos fase 1 previos. Aunque, dichos resultados no son comparables entre sí por la variabilidad de las dosis, esquemas de administración y tiempos de muestreo como se comentó para la AUC_{last} anteriormente (*Taamma A., et al.2001; Van Kesteren C., et al 2000; Perez-Ruixo JJ., et al 2007*).

En el estudio de cabazitaxel de esta tesis doctoral, la IR no afectó la unión a proteínas plasmáticas del cabazitaxel en los pacientes con IR a pesar que algunos pacientes tuvieron hipoalbuminemia que se confirmó con una fracción libre del cabazitaxel estimada baja (5,36-5,51%). Este resultado es consistente en todas las cohortes de los pacientes estudiados por lo que podemos afirmar que la IR no tuvo un efecto significativo en la fracción libre del cabazitaxel. Además, este resultado es conforme con los resultados de los estudios in vitro y ex vivo de cabazitaxel que informaron una fracción de cabazitaxel unido a las proteínas totales del 89 al 92% (*Diéras V., et al 2013; FDA U.S Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. Jevtana® [cabazitaxel]; Rowland M,*

et al 1995; MacKichan JJ., 2006; Verbeeck RK., et al 2009), y con el hecho que el Vd y CL del cabazitaxel no fueron afectados por la IR se comentó anteriormente (*Rowland M., et al 1995; MacKichan JJ., 2006; Matzke GR., et al 2006; Verbeeck RK., et al 2009*). Otro aspecto a destacar, es que todos los fármacos no se unen a las mismas proteínas plasmáticas y esto podría tener un efecto en la fracción libre plasmática del fármaco. El cabazitaxel se une principalmente a la albúmina sérica humana (82%) y lipoproteínas (lipoproteínas de alta densidad 88%, lipoproteínas de baja densidad 70%, lipoproteínas de muy baja densidad 56%) (*Diéras V., et al 2013; FDA U.S Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. Jevtana®; European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Jevtana: EPAR-Product information*). Si se compara el cabazitaxel con imatinib que tiene también una unión a proteínas alta (95%) (*Peng B., et al 2005*) pero este último se une a la albúmina y α 1-GPA (*Peng B., et al 2005*) y dado que la IR puede afectar los niveles plasmáticos de estas dos proteínas, en este caso se espera que la IR afecte la fracción de las concentraciones plasmáticas libres. Por lo que, el rango de la fracción de las concentraciones plasmáticas libres del imatinib que oscila entre el 2,1% al 14,5% en la IR es un contribuyente más en que la IR afecte el CL del imatinib en los pacientes con IR entre otros aspectos farmacocinéticos (*Gibbons J., et al 2008*). En esta situación, el aumento de los niveles de α 1-GPA de la ERC explican la disminución del CL del imatinib (*Israilli ZH., et al 2001; Peng B., et al 2005*) ya que una mayor cantidad del imatinib plasmático se une a α 1-GPA y el nivel de la fracción plasmática libre del imatinib disminuye junto con el CL y Vd (*Gambacorti-Passerini C., et al 2003; Gibbons J., et al 2008*).

La IH también afecta los niveles de α 1-GPA que puede tener un impacto en la fracción de fármacos unido a proteínas plasmáticas y exposición de los mismos. Mientras que en la ERC los niveles de α 1-GPA están aumentados, éstos están disminuidos en la EHC por el deterioro de su síntesis por el hígado. Sin embargo, hay una variedad de factores que pueden afectar la unión de los fármacos a la α 1-GPA que incluyen: 1) concentración del fármaco, 2) concentración de la α 1-GPA, 3) pH, 4) presencia de otras sustancias o fármacos que compiten con la unión a la α 1-GPA, 5) presencia de otras proteínas como la albúmina a la cual también se une el fármaco, 6) cooperación alostérica entre las proteínas (p.ej. albúmina y α 1-GPA), 7) número y naturaleza de los sitios de unión de la α 1-GPA, 8) origen

étnico del donante de proteínas, 9) abundancia relativa de las variantes de la α 1-GPA. Además, las condiciones fisiopatológicas del cáncer tienen una relación estrecha con los niveles plasmáticos de α 1-GPA disminuidos (p. ej. cáncer de mama, colon, pulmón, próstata, estómago, mesotelioma maligno, carcinoma hepatocelular y otras enfermedades crónicas), mientras que en otros tumores las concentraciones plasmáticas de α 1-GPA pueden estar aumentadas (*Israili ZH., et al 2001*).

En el estudio de trabectedina de esta tesis doctoral, se demostró que la fracción libre de la concentración plasmática de la trabectedina está afectada en los pacientes con IH. La fracción libre de la trabectedina es del 1,24% (rango 0,969-1,56%) en los pacientes con IH y del 2,20% (rango 0,918-3,50%) en los pacientes con función hepática normal lo que significa una disminución del 44% de la fracción plasmática libre de la trabectedina en los pacientes con IH. Este resultado es consistente con una concentración plasmática media de la α 1-GPA aumentada en los pacientes con IH (*Israili ZH., et al 2001; Rowland M., et al 1995; MacKichan JJ., 2006; Matzke GR., et al 2006*) y con los datos de la farmacocinética de la trabectedina, ya que la trabectedina se une a las proteínas plasmáticas y tisulares (*Beumer JH., et al 2009*). Sin embargo, el cambio en los niveles plasmáticos de la α 1-GPA en los pacientes con IH fueron opuestos a los niveles plasmáticos de la α 1-GPA esperados para esta población teniendo en cuenta que estos pacientes presentan hipoalbuminemia, niveles disminuidos de α 1-GPA y cambios cualitativos en la albúmina y α 1-GPA por la acumulación de los compuestos endógenos (p. ej. BT) que son capaces de inhibir la unión a proteínas plasmáticas de algunos fármacos. Dado que el estudio incluyó pacientes con diferentes tipos de tumores, este resultado puede deberse al efecto que los diferentes tumores tienen sobre los niveles plasmáticos de α 1-GPA como se ha detallado previamente (*Israili ZH., et al 2001*). Sin embargo, este resultado no tiene un impacto global en el porcentaje de la trabectedina unida a las proteínas plasmáticas debido a que la trabectedina se une a las proteínas plasmáticas en un 94-98% con un porcentaje de unión a la albúmina plasmática del $94,2 \pm 0,6\%$ y una constante de asociación alta ($2,6 \pm 0,2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$) (*Perez-Ruixo JJ., et al 2007; Beumer JH., et al 2009*). Por lo que se considera que la IH no afecta la unión a proteínas de la trabectedina. Si bien, los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas de los fármacos conducen a cambios en la exposición de los mismos,

se considera que la disminución de 44% de la fracción plasmática libre de la trabectedina que se traduce en una disminución total de la unión a proteínas plasmáticas del 0,96% no contribuyó en el aumento de la exposición (media geométrica AUC_{last} 45,95ng.h/mL/mg) de la trabectedina y la disminución de su CL (29,1L/h (DE 19,6) en los pacientes con IH. Aunque, sólo disponemos del resultado del CL de los pacientes tratados a la dosis de 0,58mg/m², es esperable que el CL de los pacientes tratados a la dosis de 0,9mg/m² también esté disminuido en los pacientes con IH. Pero esta disminución en el CL, no sería atribuible a los cambios de la fracción plasmática libre de la trabectedina aunque se sabe que los cambios importantes en la fracción plasmática libre de un fármaco afectan el CL del fármaco sea su CL dependiente del flujo sanguíneo o CL capacidad dependiente (CL no restrictivo o CL restrictivo) (Rowland M., et al 1995; MacKichan JJ. 2006; Verbeeck RK., et al 2009) porque en el caso de la trabectedina la unión a las proteínas plasmáticas depende mayormente de su unión a la albúmina plasmática con una tasa de unión a las proteínas alta. Por tanto, los pequeños cambios en la fracción libre plasmática de la trabectedina no fueron los principales responsables de los cambios significativos de la AUC y CL de la trabectedina en los pacientes con IH de este estudio considerando, además, que la trabectedina tiene un índice de EH intermedio-alto (Beumer JH., et al 2009; Van Kesteren C., et al 2003; Rowland M., et al 1995).

Teniendo en cuenta que algunos pacientes de este estudio presentaron hipoalbuminemia, no se observó una correlación positiva entre los niveles de AUC de la trabectedina y los niveles plasmáticos de albúmina, mientras que se observó una fuerte correlación entre el aumento de la AUC de la trabectedina y otros parámetros de IH. Estos resultados son consistentes con las características farmacocinéticas de la trabectedina (Vd, unión a la albúmina plasmática, fluctuaciones de la fracción plasmática libre, e índice de EH) (Perez-Ruixo JJ., et al. 2007; Beumer JH., et al 2009) y un efecto en la concentración plasmática de la trabectedina debido a un cambio en la fracción libre plasmática de la misma es inesperado. Por lo que, si ello ocurriera excepcionalmente podría deberse a un mecanismo desconocido. La abiraterona presenta características farmacocinéticas similares a las de la trabectedina, tiene un gran Vd (5.630L), un índice EH intermedio-alto, y una unión a proteínas plasmáticas del 99,8% con una alta unión a la albúmina plasmática

(95,6–99,9%) y a la α 1-GPA (89,4–95,6%) (Benoist GE., et al 2016). Sin embargo, en un estudio se demostró que la IH produce un aumento del 78% de la fracción libre plasmática de la abiraterona en los pacientes con IH grave. Si bien, los autores del estudio consideraron indiferente el efecto de la fracción libre de abiraterona sobre los parámetros farmacocinéticos en los pacientes con IH leve y moderada, su efecto en la población con IH grave es estadísticamente significativo. La diferencia de la AUC_{last} de la concentración plasmática libre de la abiraterona entre los pacientes con IH grave y los sujetos sanos son comparables (ratio de la media geométrica de AUC_{last} 83,35%) a pesar que la C_{max} de la concentración plasmática libre de la abiraterona observada en los pacientes con IH grave es inferior a la C_{max} de los sujetos sanos (ratio de la media geométrica 39,5%). Los pacientes con IH grave presentaron también una disminución de los niveles plasmáticos de la α 1-GPA tres veces inferior respecto a los sujetos sanos y de la albúmina 1,4 veces inferiores a los valores de referencia. Por lo que los cambios en la exposición y CL de la abiraterona en los pacientes con IH grave, y la diferencia del cambio de la fracción plasmática libre y su efecto sobre la exposición sistémica y CL entre la abiraterona y la trabectedina se atribuyen en parte al efecto de la IH en los niveles plasmáticos de las proteínas mencionados previamente (Marbury T., et al 2014).

En cuanto al Vd, el cabazitaxel y la trabectedina tienen un gran Vd y la IR y/o IH puede afectarlo en función de la modificación del CL del fármaco por la disfunción renal y hepática respectivamente. En este estudio de tesis, la disminución del CL de la trabectedina en los pacientes con IH prolongó su semivida de eliminación ($t_{1/2} = Vd/CL$) asociado a un aumento de la exposición de la trabectedina. La $t_{1/2}$ es de 104 horas (DE 20,0) en el grupo de IH que recibió la dosis de trabectedina de 0,58mg/m², pero desafortunadamente, la $t_{1/2}$ de la trabectedina en el grupo de IH que recibió la dosis de 0,9mg/m² no pudo ser evaluada. Mientras que, la $t_{1/2}$ en el grupo control es de 94,7 horas (DE 13,3). Estos resultados son consistentes con el hecho que se espera una $t_{1/2}$ mayor en los pacientes con IH comparado con la $t_{1/2}$ en los pacientes con función normal debido a la disminución del CL del fármaco, y son comparables con la $t_{1/2}$ aproximada de 180 horas informada en el estudio de análisis farmacocinético poblacional (Perez-Ruixo JJ., et al 2007; FDA U.S. Food & Drug Administration. Highlights of prescribing Information. YONDELIS). A pesar que la $t_{1/2}$ y AUC_{∞}

de la trabectedina no se pudo determinar con precisión en varios pacientes tratados a la dosis de 0,9mg/m² y en uno de los pacientes tratado a la dosis de 0,58mg/m² debido a la prolongada fase terminal de la t_{1/2} de la trabectedina (>100h), se calculó el V_{EE} de la trabectedina en todos los pacientes tratados. Los resultados de V_{EE} (grupo control V_{EE} 5.290L [DE 2.720L]; grupo IH (dosis 0,58mg/m²) V_{EE} 4.090L [DE 2.110]) son consistentes con los resultados de los estudios previos que informaron un V_d que excede 5.000L con valores de 6.070L y 5.240L para hombres y mujeres respectivamente (*Beumer JH., et al 2009; Perez-Ruixo JJ., et al 2007*). La ausencia de cambio en el V_{EE} de la trabectedina en los pacientes con IH de este estudio y el hecho de no haberse confirmado una t_{1/2} mayor a 180 horas no es atribuible a la disminución del 44% de la fracción plasmática libre de la trabectedina en los pacientes con IH ya que el CL de los fármacos con un índice de EH alto dependiente del flujo sanguíneo es independiente de los cambios en la fracción libre plasmática del fármaco (*Benet LZ., et al 2002; Rowland M., et al 1995*). Por lo que se atribuye a la limitación del estudio que no pudo calcular con precisión la t_{1/2} y AUC_∞.

En cambio, la t_{1/2} del cabazitaxel está más prolongada en los pacientes con IR moderada (media geométrica de la t_{1/2}, 124h) que en el grupo control (media geométrica de la t_{1/2}, 116h) como se hubiera estimado si la IR hubiera afectado el CL y AUC del cabazitaxel. También la t_{1/2} en los pacientes con IR moderada y grave (media geométrica de la t_{1/2}, 113h y 103h en IR grave a las dosis de C20 y C25 respectivamente) es mayor a la t_{1/2} informada en el estudio farmacocinético de análisis poblacional del cabazitaxel (t_{1/2} = 95h) (*Ferron G., et al 2013; Kort A., et al 2013*) y a la t_{1/2} en los pacientes con IH (IH leve: t_{1/2} = 85,92h; IH moderada: t_{1/2} = 83,64h; IH grave: t_{1/2} = 102,12h) cuando los resultados en los pacientes con IH fueron comparables con la t_{1/2} informada en el estudio de análisis farmacocinético poblacional (*Sarantopoulos J., et al 2017*). En el contexto de los resultados de todos los parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel el aumento de la t_{1/2} en ausencia de un aumento de la AUC, V_d y disminución del CL del cabazitaxel estadísticamente y clínicamente significativo en los pacientes con IR moderada y grave no se consideró importante y se atribuye a la gran variabilidad de los resultados.

Por todo lo comentado en este trabajo de tesis, se hubiera esperado un aumento significativo del volumen aparente de distribución en estado estacionario ajustado al BSA (V_{EE}/BSA) en los pacientes con IR. Pero la tendencia del V_{EE}/BSA observada en los pacientes con IR de este estudio fue inversa con un V_{EE}/BSA en los pacientes con IR menor al V_{EE}/BSA de los pacientes con función renal normal (*Matzke GR., et al 2006; Verbeeck RG., et al 2009*). Para interpretar la idoneidad de estos resultados se revisaron algunos parámetros clínicos de los pacientes tratados y se puede decir que el V_{EE}/BSA en los pacientes con IR no está aumentado porque no hubo pacientes tratados que tuvieran una sobrecarga de líquidos, aunque algunos pacientes sufrieron hipoalbuminemia. Por el contrario, como ya hemos discutido antes, el CL y la fracción plasmática libre del cabazitaxel no sufrió cambios en los pacientes con IR para que un cambio en el V_{EE}/BSA hubiera ocurrido. Dado que, paradójicamente, el V_{EE}/BSA del cabazitaxel en los pacientes con IR es menor que el V_{EE}/BSA de los pacientes con función renal normal, este hallazgo se atribuye a la variabilidad de los resultados. Además, a favor de ello, la tendencia de asociación de otros parámetros farmacocinéticos con la función renal no se considera claramente establecida para ningún parámetro estudiado en este estudio debido a la gran variabilidad en los parámetros que no se puede explicar mediante los modelos de regresión lineal como se ha comentado en este trabajo de tesis. Además, la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel no sólo se observó en nuestro estudio. Los estudios clínicos previos de cabazitaxel en pacientes con función de órganos normal y el estudio clínico de cabazitaxel en pacientes con IH también informaron una gran variabilidad en los parámetros farmacocinéticos (*Ferron G., et al 2013; Sarantopoulous J., et al 2017*).

En cambio, en el estudio de trabectedina en pacientes con IH se consideró conveniente el uso del V_{EE} como el parámetro farmacocinético de la distribución del fármaco más apropiado en la IH. Dichos resultados ya fueron discutidos previamente (*Matzke GR., et al 2006; Verbeeck RG., et al 2009*) y confirmaron que el uso del V_{EE} fue idóneo con los resultados.

Para confirmar si los resultados de los parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel y trabectedina están asociados significativamente con la disfunción de órganos y otorgar

idoneidad a los resultados, se analizó en cada caso por separado, la relación entre la IR/IH y los parámetros farmacocinéticos de mayor representatividad para cada fármaco. En cuanto a la asociación de los parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel y la función renal, el análisis de regresión lineal no mostró un aumento significativo en la exposición normalizada a la dosis del cabazitaxel asociada con la disminución del CL_{CR} ($p=0,5961$); y tampoco una disminución significativa del CL/BSA del cabazitaxel asociado con la disminución del CL_{CR} ($p=0,6268$). Estos resultados confirman una vez más que la IR no tiene efecto en la exposición y el CL del cabazitaxel. Por consiguiente, las tendencias observadas en los parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel asociados con la función renal no se consideran claramente establecidas para ningún parámetro debido a la gran variabilidad en los parámetros, que los modelos de regresión lineal no pudieron explicar bien, lo que indica una limitación de la metodología y fue demostrado por ausencia de precisión (grandes intervalos de confianza) en las estimaciones de las razones medias geométricas y los parámetros puntuales en pacientes con IR grave que ya se ha comentado en este trabajo de tesis. Por tanto, estos resultados confirman que la administración de cabazitaxel a pacientes con IR moderada y grave no requiere un ajuste de la dosis. Basado en estos resultados, este estudio es el primer estudio clínico que demuestra que la IR no afecta la farmacocinética del cabazitaxel y este resultado es de gran valor para la práctica clínica.

Respecto a la asociación entre los parámetros farmacocinéticos de la trabectedina y la función hepática se realizó un análisis que incluyó los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , AUC_{48} , AUC_{last} , AUC_{∞}) de la trabectedina y diferentes parámetros de la función hepática. A diferencia del estudio del cabazitaxel en IR que sólo consideró el CL_{CR} como variable de la función renal, en la IH se usaron varios parámetros de la función hepática (tiempo protrombina, bilirrubina total, albúmina y puntuación de Child-Pugh) debido a que la IH es más compleja y no se dispone de un único parámetro que evalúe todas las funciones del hígado. Por tanto, mediante este análisis se pudo obtener una mejor interpretación de los resultados. El análisis de regresión lineal mostró una correlación positiva para la mayoría de los parámetros farmacocinéticos de la trabectedina y los parámetros de función hepática; excepto para AUC_{∞} y albúmina. Ello sugiere que el aumento de la gravedad de la IH, y por tanto un deterioro del CL_H , afecta la exposición de la trabectedina. Como se ha

comentado en este trabajo de tesis, la correlación más fuerte se demostró sólo para dos parámetros de la función hepática (BT y puntuación de Child-Pugh); y se interpretó que la fuerte correlación observada entre los parámetros farmacocinéticos (AUC_{48} , AUC_{last}) y la puntuación de Child-Pugh ($r = 0,467$; $p = 0,079$, $r = 0,502$; $p = 0,057$) se debe al peso que tiene la BT en la clasificación de Child-Pugh (*Pugh RN, et al 1973; Durand F., et al 2005*). Además, la correlación positiva entre la BT y los parámetros farmacocinéticos (AUC_{48} : $r = 0,491$; $p = 0,063$, AUC_{last} $r = 0,497$; $p = 0,059$) confirma que la IH afecta la farmacocinética de la trabectedina y que la BT es el marcador más importante y robusto entre los parámetros bioquímicos sobre la capacidad del hígado para la depuración o CL_H (*Giannini E., et al 2005; Field KM. 2008; Pardo B., et al 2012; Perez-Ruixo JJ., et al 2007*). Basado en estos resultados, la BT es el marcador de función hepática más idóneo para el control de la función hepática en los pacientes tratados con trabectedina y el ajuste de su dosis.

Este estudio de trabectedina es el primer estudio clínico de trabectedina en pacientes con cáncer e IH que demuestra el efecto de la IH en la farmacocinética de la trabectedina y en base a estos resultados se realizaron las recomendaciones del ajuste de la dosis de la trabectedina en pacientes con IH. Por el contrario, el estudio de cabazitaxel en pacientes con IH estableció las recomendaciones del ajuste de la dosis del cabazitaxel para pacientes con IH leve y moderada y su contraindicación en los pacientes con IH grave, basado en el perfil de toxicidad del cabazitaxel debido a que el efecto de la IH en la farmacocinética sólo se demostró en IH grave (*Sarantopoulous J., et al 2017*).

6.2 Efecto de la IR e IH en la farmacodinamia del cabazitaxel y trabectedina

En cuanto a los resultados de la farmacodinamia del cabazitaxel y trabectedina de este estudio, en términos del perfil de toxicidad e incidencia de los efectos adversos observados

en los pacientes con IR e IH respectivamente, se puede afirmar que los resultados son consistentes con el perfil de toxicidad conocido para cada fármaco; y no se observó ninguna toxicidad grave inesperada para ninguno de los dos fármacos. En el estudio de cabazitaxel, los pacientes con IR no presentaron mayor toxicidad hematológica comparado con los resultados de los estudios previos (*Diéras V., et al 2013; de Bono JS., et al 2010*). La tasa global de la neutropenia G3/G4 fue del 84% que es similar a los resultados publicados en el estudio TROPIC (neutropenia 94%, neutropenia G3/G4 82%) (*de Bono JS., et al 2010*); aunque este estudio presentó una tasa más alta de neutropenia febril G3/G4 (24%) comparado con los resultados del estudio TROPIC (neutropenia febril G3/G4 8%). Esta diferencia aparente se puede deber a que este estudio tiene un número pequeño de pacientes tratados, una población heterogénea, y los pacientes habían recibido varias líneas previas de tratamiento antineoplásico con moderado a alto riesgo de mielotoxicidad (60% de los pacientes recibieron más de 3 líneas de tratamiento previo, y 44% de los pacientes habían recibido taxanos) a diferencia de la población tratada en los estudios TROPIC y FIRSTANA que incluyeron sólo pacientes con cáncer de próstata (*de Bono JS., et al 2010; Oudard S., et al 2017*) y los pacientes de los estudios clínicos fase 2 desarrollados en otras poblaciones que habían recibido un máximo de dos líneas previas de tratamiento antineoplásico (*Madan A., et al 2016; Pivot X., et al 2008*). Finalmente, considerando los efectos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs, del inglés treatment-emergent adverse events) informados y la frecuencia de los mismos en todos los pacientes tratados con cabazitaxel de este estudio, se puede afirmar que los TEAEs son similares entre los grupos de IR moderada, grave y el grupo control con función normal; y además la tasa de efectos adversos relacionados con el deterioro de la función renal en los pacientes con IR es baja y sugiere que el cabazitaxel no afecta la función renal en estos pacientes.

El número de TLD y perfil de TLD de los pacientes con IR es similar comparado con los resultados del estudio de cabazitaxel en pacientes con IH (*Sarantopoulus J., et al 2017*). Conforme con los datos de este estudio, tres pacientes de nueve pacientes en el grupo de IR grave tratados con C20 tuvieron TLD (neutropenia febril G3, diarrea G3, neutropenia G3); y sólo se redujo la dosis del cabazitaxel a 15mg/m² en el ciclo 2 al paciente cuya DLT fue neutropenia febril G3. Estos resultados comparados con el número de TLD y el tipo de TLD

de los estudios clínicos fase 1 del cabazitaxel en pacientes con función normal de órganos y que habían recibido menos líneas de tratamiento previo son similares para las dosis de C20 y C25 (*Diéras V., et al 2013; Mita AC., et al 2009*).

Se debe destacar que en el estudio de Diéras V. y colaboradores, tres de siete pacientes tratados a la dosis de C25 sufrieron TLD (neutropenia febril en un paciente mínimamente pretratado y neutropenia G4 prolongada en dos pacientes muy pretratados) por lo que el estudio estableció la dosis de C20 como la dosis recomendada para el estudio fase 2. Sin embargo, el estudio continuó incluyendo pacientes mínimamente pretratados y muy pretratados en la cohorte de C20, aunque la DMT se había alcanzado (*Diéras V., et al 2013*). Por el contrario, en otro estudio clínico fase 1 de cabazitaxel que se desarrolló paralelamente al estudio mencionado, la DMT fue C25 (un paciente de seis pacientes tuvo TLD). El estudio declaró la dosis de C25 como la DMT y dosis recomendada para el estudio fase 2 (*Mita AC., et al 2009*). Se interpretó que la diferencia entre los dos estudios se debió a la heterogeneidad de los pacientes tratados en ambos estudios, tanto por sus características demográficas como por los diferentes tipos de tumores y diferentes esquemas de quimioterapia recibidos previamente (*Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013*). Otro aspecto a considerar entre este estudio y los estudios clínicos fase 1 previos son los criterios de TLD. Los criterios de la TLD hematológica de los estudios previos fueron algo menos estrictos y consideraron TLD a la neutropenia G4 de más de 5 días de duración; mientras que nuestro estudio consideró TLD a la neutropenia G4 de más de 7 días de duración. Pero esta diferencia, que podría haber tenido un impacto en la escalada de dosis, fue ajustada a las poblaciones de los estudios debido a que los pacientes de nuestro estudio tenían una reserva medular baja mientras que las poblaciones de los estudios de Mita AC., y colaboradores y Diéras V., y colaboradores habían recibido dos o menos líneas de quimioterapia previa (*Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013*). Por lo que, el número de TLD de este estudio de cabazitaxel estuvo dentro del rango de toxicidad esperada para la población tratada y no se informaron nuevas toxicidades en los pacientes con IR.

Por el contrario, en el estudio de trabectedina los pacientes con IH tratados a las dosis de 0,58mg/m² y 0,9mg/m² no presentaron TLD y los criterios de TLD no difieren con los

criterios de TLD de los estudios clínicos fase 1 de trabectedina previos (*Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Van Kesteren C., et al 2000; Ryan DP., et al 2001; Pardo B., et al 2012; Twelves C., et al 2003*). Por lo que se puede concluir que en este punto los resultados sobre la TLD fueron comparables con los estudios previos.

Asimismo, este estudio demostró que el perfil de toxicidad de la trabectedina fue similar tanto en el grupo control como en el grupo de pacientes con IH y consistente con el perfil de toxicidad conocido de la trabectedina informado en los estudios previos. Aunque los resultados de este estudio derivan de un tamaño de muestra pequeño, estos resultados confirman que la toxicidad de la trabectedina es dependiente de la dosis en los pacientes con IH. Se observó una mayor frecuencia de los efectos adversos (náuseas, vómitos, aumento de ALT, y disminución del apetito) en la cohorte de la dosis de 0,9mg/m² comparado con la cohorte de la dosis de 0,58mg/m². No obstante, ningún paciente de la cohorte de la dosis de 0,9mg/m² presentó TLD. En la misma línea, destaco que no se observó ningún caso de rabdomiólisis y tampoco aumento de la creatinina fosfoquinasa. En cuanto a la elevación de las transaminasas, ésta fue más frecuente en el grupo control que recibió la dosis de trabectedina de 1,3mg/m² comparado con el grupo de IH tratado a la dosis de 0,9mg/m², aunque la exposición absoluta de la trabectedina sin normalización a la dosis fue similar en los pacientes de los dos grupos. Al comparar los resultados de este estudio con los resultados de un análisis retrospectivo que incluyó 1.132 pacientes tratados con trabectedina administrada mediante tres esquemas de administración diferentes en 19 ensayos clínicos fase 2 con una población pretratada similar a la de este estudio (90% recibieron quimioterapia previa y 60% recibieron más de tres líneas previas), se confirma que no hubo toxicidades nuevas en este estudio de tesis. Las toxicidades no hematológicas y hematológicas coinciden en frecuencia con lo informado en la literatura (náuseas, fatiga, vómitos en más del 20%, aumento transitorio de transaminasas frecuente; neutropenia reversible frecuente con una baja incidencia de consecuencias clínicas relevantes) (*Le Cesne A., et al 2012; Martin-Liberal J., et al 2013*).

En cuanto a la hepatotoxicidad, no se observó niveles de transaminasas aumentados en los pacientes con IR tratados con cabazitaxel. Por este motivo no se pudo establecer una relación entre el aumento de las enzimas AST y ALT y la exposición del cabazitaxel. No obstante, la ausencia del aumento de las transaminasas confirma que la administración del cabazitaxel en pacientes con IR es seguro comparado con los datos del análisis farmacocinético poblacional que informó una tendencia del aumento de la ALT con la disminución del CL del cabazitaxel (*Ferron G., et al 2013*) y en línea con los resultados del estudio de Sarantopoulous J. y colaboradores que tampoco demostró una correlación entre el aumento de las transaminasas y los parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel en los pacientes con IH (*Sarantopoulous J., et al 2017*).

Por el contrario, en este estudio de trabectedina se observó un aumento de las transaminasas en los pacientes con IH y función hepática normal (grupo IH: AST G3/G4 en un paciente tratado a la dosis de 0,9mg/m²; grupo control: ALT G3/G4, n=3; AST G3/G4, n=2;) y este resultado coincide con los resultados de todos los estudios clínicos de trabectedina que fueron realizados hasta su aprobación en 2007 en Europa (*Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Van Kesteren C., et al 2000; Ryan DP., et al 2001; Forouzesh B., et al 2009; Demetri GD., et al 2009; Krasner CN., et al 2007; Del Campo JM., et al 2009; Le Cesne A., et al 2005; García-Carbonero R., et al 2005; Laverdiere C., et al 2003; Yovine A., et al 2004; Garcia-Carbonero R., et al 2004; Sessa C., et al 2005; Paz-Ares L., et al 2012; McMeekin DS., et al 2009; Monk BJ., et al 2010*). El aumento transitorio de las transaminasas es un efecto adverso conocido y muy frecuente de la trabectedina que llevó durante su desarrollo a establecer los criterios de interrupción del tratamiento, retrasos de su administración y reducciones de dosis en caso de hepatotoxicidad. Por consiguiente, la administración de dexametasona previo a la administración de la trabectedina se estableció por su efecto hepatoprotector y permite el manejo de la transaminitis aguda de manera prospectiva basado en que la hepatotoxicidad grave es extremadamente rara (*Monk BJ., et al 2010; Demetri GD., et al 2010*). Considerando los datos de los estudios clínicos de trabectedina y que los pacientes de este estudio recibieron dexametasona se puede concluir que la administración de trabectedina a pacientes con IH no aumenta la frecuencia y gravedad de la hepatotoxicidad de la

trabectedina y estos resultados son consistentes con los resultados de los estudios previos que demostraron que la gravedad, frecuencia y duración del aumento de las transaminasas es transitorio, reversible y está relacionado con la dosis, el esquema de administración y los niveles plasmáticos de la exposición de la trabectedina (*Zelek L., et al 2006; Twelves C., et al 2003; Ryan DP., et al 2001; Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Van Kesteren C., et al 2000; Forouzesh B., et al 2009; Pardo B., et al 2012*).

Para interpretar la idoneidad de los resultados de la hepatotoxicidad de la trabectedina en la población con IH se discutirán los efectos de la dexametasona relacionados con su efecto hepatoprotector basado en los efectos farmacocinético y farmacodinámico de la dexametasona. El efecto protector de la dexametasona se atribuyó a una disminución moderada de las concentraciones plasmáticas de la trabectedina (*Perez-Ruixo JJ., et al 2007*). Sin embargo, la dexametasona tiene efectos adicionales sobre la disposición de la trabectedina en el hígado y efectos farmacodinámicos que modulan el aumento de las transaminasas. Diferentes estudios demostraron una disminución de la exposición de la trabectedina en el hígado de las ratas tras la administración de corticoesteroides que se debió a la capacidad de la dexametasona de inducir la isoenzima CYP3A4. La inducción del metabolismo hepático produce una generación acelerada de los metabolitos no tóxicos de la trabectedina y su eliminación hepática (*Donald S., et al 2003*). También se demostró que dosis altas de dexametasona protege a la ratas hembras del daño hepático de manera eficaz debido a sus efectos farmacológicos pleiotrópicos que sobre los genes de los factores de la transcripción y genes involucrados en los procesos antiinflamatorios producen una regulación positiva de los genes de los transportadores ABC y del ciclo celular y una regulación negativa de ciertos genes de las enzimas P450 (Cyp1A1, Cyp2E1 and Cyp3A) (*Donald S., et al 2002; Donald S., et al 2004; Puchalski TA., et al 2002*) que contribuyen a su efecto hepatoprotector. Por otro lado, la dexametasona tiene un efecto inductor en la expresión de la proteína P-gp que produce un aumento del flujo biliar y aumento de la tasa de secreción biliar de la trabectedina (*Micuda S., et al 2007*). Este efecto puede explicar el aumento del 19% del CL de la trabectedina en los pacientes que recibieron dexametasona informado en el estudio retrospectivo del análisis farmacocinético poblacional (*Donald S., et al 2002; Perez-Ruixo JJ., et al 2007*).

Si bien, se ha sugerido que el efecto hepatoprotector de la dexametasona está relacionado con un aumento del CL_H de la trabectedina, se debe destacar que los cambios de los niveles plasmáticos de la trabectedina en los roedores no afectaron los parámetros farmacocinéticos de la trabectedina significativamente. Asimismo, el estudio de Puchalski TA. y colaboradores no pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la exposición de la trabectedina entre los pacientes tratados con y sin dexametasona (diferencia entre las medias de las AUC del 27%; $P=0,08$) (Puchalski TA., et al 2002). Estos resultados son consistentes con la ausencia de la disminución de la actividad antitumoral de la trabectedina cuando ésta se administra con dexametasona y avalaron su uso en el tratamiento con trabectedina desde 2002. Teniendo en cuenta todo lo comentado previamente en cuanto al manejo de la trabectedina, y que se consideró en el desarrollo de este estudio de trabectedina, la administración de la trabectedina a los pacientes con IH de este estudio fue segura. Pero para poder garantizar que los datos de hepatotoxicidad de este estudio son fiables e idóneos, se realizó un análisis post-hoc de los estudios clínicos fase 3 de trabectedina en pacientes con sarcomas de partes blandas metastásico (estudio #3007) que habían recibido varias líneas de tratamiento previo al igual que los pacientes con IH de este estudio. El 90% de los pacientes tuvieron un aumento de la ALT (G3/G4, 32%) y 80% de la AST (G3/G4, 17%) que fue reversible y no acumulativo y el pico del aumento de las transaminasas postadministración de la trabectedina fue mayor en los dos primeros ciclos del tratamiento como se describió en otros estudios de trabectedina; y los resultados son similares a los resultados del estudio de modelado farmacocinético-farmacodinámico del efecto hepatoprotector de la dexametasona de Fetterly G. y colaboradores. Dicho estudio demostró una relación lineal entre las concentraciones plasmáticas de la trabectedina y los niveles plasmáticos de ALT con un pico de ALT G3 a las 24 horas postadministración de la trabectedina y una disminución del intervalo de tiempo entre la administración de la trabectedina y el pico del aumento de la ALT en los pacientes que recibieron dexametasona. Por lo que los autores concluyen que la dexametasona atenúa el aumento de la ALT en aproximadamente un 63% con una reducción del aumento de las transaminasas G4 en un 25% (Fetterly G., et al 2007). Se debe destacar también, que los resultados del análisis post-hoc no difieren de los resultados del estudio retrospectivo

de Le Cesne A. y colaboradores que informó un patrón predecible de la curva de las transaminasas con un pico entre los días 5 y 7 postadministración de la trabectedina y el aumento de las transaminasas se recuperó a los valores normales o basales el día 15 del ciclo; y las curvas presentaron una clara tendencia hacia una reducción del aumento de las transaminasas en los ciclos posteriores (*Le Cesne A., et al 2012*).

Finalmente, en lo que se refiere a la toxicidad hematológica de la trabectedina y teniendo en consideración que la dexametasona disminuye la toxicidad hematológica de los pacientes tratados con trabectedina, la toxicidad hematológica observada en este estudio coincide con los datos de los estudios previos a pesar que todos los pacientes habían recibido varias líneas de quimioterapia previa y el número de pacientes con IH es pequeño (N=6) (grupo control: neutropenia G3/G4 en dos pacientes (22,2%), grupo IH: un paciente (16,6%) (*Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Van Kesteren C., et al 2000; Ryan DP., et al 2001; Forouzesh B., et al 2009; Demetri GD., et al 2009; Krasner CN., et al 2007; Del Campo JM., et al 2009; Le Cesne A., et al 2005; García-Carbonero R., et al 2005; Laverdiere C., et al 2003; Yovine A., et al 2004; Garcia-Carbonero R., et al 2004; Sessa C., et al 2005; Paz-Ares L., et al 2012; McMeekin DS., et al 2009*). También, se debe destacar que la toxicidad hematológica G3/G4 en los pacientes con IH de este estudio, como era de esperar, fue menor que la toxicidad hematológica observada en los pacientes tratados sin dexametasona en el estudio de Grosso F. y colaboradores que demostró que la dexametasona también disminuye la frecuencia de toxicidad hematológica grave (sin dexametasona: transaminasas G3/G4 34%, neutropenia G3/G4 24%, trombocitopenia G3/G4 25%; con dexametasona: transaminasas G3/G4 2%, neutropenia G3/G4 2%) en pacientes con sarcoma de partes blandas y osteosarcoma que habían sido previamente tratados con antraciclinas e ifosfamida (96%) y todos los pacientes con osteosarcoma había recibido dosis altas de metotrexato. Por otro lado, el hecho de haber observado un leve aumento de la toxicidad hematológica en los pacientes con IH de este estudio comparado con el grupo que recibió dexametasona del estudio de Grosso F. y colaboradores podría deberse al tamaño de la muestra pequeño de este estudio (*Grosso F., et al 2006*).

En cuanto al análisis farmacocinético-farmacodinámico, en este estudio de tesis no fue posible investigar la relación entre los niveles de AST y la exposición y/o CL de la trabectedina debido a que los datos de la AUC_{∞} y CL de la trabectedina en los pacientes con IH fueron insuficientes. Por un lado, la AUC_{∞} no se pudo calcular con precisión por la prolongada $t_{1/2}$ de la trabectedina y tampoco se pudo determinar el CL en los pacientes con IH tratados a la dosis de $0,9\text{mg}/\text{m}^2$. En este contexto y con un tamaño de la muestra pequeño de pacientes con IH ($N = 6$) no fue posible realizar un análisis de correlación entre el CL de la trabectedina y los niveles de AST como se ha hecho en otros estudios clínicos que demostraron que la hepatotoxicidad de la trabectedina se relaciona con su exposición; y que se basaron en que las enzimas ALT y AST son marcadores de daño hepatocelular útiles para estudiar la relación entre la hepatotoxicidad de la trabectedina y su concentración plasmática debido a que el daño hepatocelular desencadena su liberación intracelular (*Fetterly G., et al 2007; Sarantopoulous J., et al 2017; Limdi JK., et al 2003*). Teniendo en cuenta los resultados de los estudios comentados previamente, se hubiera esperado que el aumento de la AST de los pacientes tratados en este estudio se correlacionara fuertemente con el aumento de la exposición de la trabectedina y tuviera una relación inversa con su CL. Sin embargo, existe la posibilidad que el aumento de la AST pudiera ser causado por la progresión de la enfermedad hepática en algunos pacientes y ello hubiera sido una limitación en la interpretación de los resultados del análisis de la relación de los niveles de la AST y AUC_{∞}/CL con un número pequeño de pacientes.

Sin embargo, en este estudio de trabectedina se demostró una correlación fuerte entre los parámetros de exposición de la trabectedina y la puntuación de Child-Pugh. Aunque no se pudo realizar el análisis para el CL de la trabectedina, se estima que la relación entre el CL y la puntuación de Child-Pugh hubiera sido inversa (a medida que hay un empeoramiento de la función hepática el CL de la trabectedina disminuye) basado en los datos de trabectedina publicados. Por el contrario, trastuzumab emtansina (T-DM1) presentó una correlación lineal entre el CL del T-DM1 y un aumento de AST ($r^2: 0,568$) ($p < 0,001$), y una tendencia de asociación entre una puntuación de la clasificación de Child-Pugh más alta y un mayor CL del T-DM1 (mayor CL en pacientes con mayor deterioro de la función hepática). *Este* comportamiento opuesto del CL del T-DM1 respecto a la

trabectedina puede explicarse, en parte, por su mecanismo de acción. La presencia de metástasis hepáticas (gran carga tumoral hepática) podría explicar la disminución del CL del T-DM1 entre el ciclo 1 y 3 de tratamiento por un mecanismo no del todo conocido en los pacientes con IH mientras que los pacientes con función hepática normal no presentaron diferencias. Sin embargo, la relación observada entre los parámetros farmacocinéticos del T-DM1 y los cambios en los niveles plasmáticos de las enzimas hepáticas es difícil de interpretar e incierto debido a que la emtansina sufre metabolismo hepático y causa aumento reversible de AST/ALT (*Li C., et al 2017; European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Kadcyła: EPAR- Product information*)

Se debe destacar también que el aumento de las transaminasas no afectó el beneficio clínico del tratamiento con trabectedina en el análisis post-hoc realizado. Los pacientes con hepatotoxicidad G3/G4 tuvieron una supervivencia libre de enfermedad (SLE) similar a los pacientes que presentaron hepatotoxicidad leve a moderada o sin hepatotoxicidad (HR=0,91 [0,68, 1,23], p=0,55). Los resultados del análisis demostraron que la gravedad de la afectación hepática (grave vs leve-moderado) no afectó negativamente la SLE ni la supervivencia global (SG); SLE (HR=1,124; p=0,734); SG (HR=0,104; p=0,850) y fue consistente con los datos de un análisis retrospectivo observacional de 113 pacientes con sarcoma de partes blandas (*Vincenzi B., et al 2015*).

Globalmente, el hecho de haber diseñado nuestro estudio con dos fármacos antineoplásicos aprobados con indicaciones terapéuticas específicas nos ha permitido disponer de más datos de seguridad de cada uno de los fármacos y caracterizar la farmacocinética de los mismos en los pacientes con disfunción orgánica. Dada la ausencia de datos clínicos que respaldan el uso del cabazitaxel y trabectedina en pacientes con IR e IH respectivamente, los resultados de este estudio de tesis son de gran relevancia clínica para el tratamiento de los pacientes con cáncer y disfunción renal y hepática.

Desde un punto de vista farmacocinético, este estudio de cabazitaxel confirmó que la IR no afecta los parámetros farmacocinéticos de cabazitaxel; y desde un punto de vista clínico, este estudio de cabazitaxel demostró que la frecuencia de la neutropenia fue similar en los

pacientes con IR moderada y grave y pacientes con función renal normal y este efecto adverso es homogéneo en todos los estudios (*Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013; Sarantopoulous J., et al 2017; de Bono JS., et al 2010; Eisenberger M., et al 2017*). Por lo que la IR no tiene un especial impacto en el perfil de toxicidad del cabazitaxel. Estos resultados de seguridad respaldan la administración de C25 y C20 a los pacientes con IR moderada y grave. Asimismo, los resultados de este estudio son de gran relevancia clínica debido a que estos datos llevaron a una modificación de la ficha técnica del cabazitaxel con la recomendación de C25 para pacientes con IR sin necesidad de un ajuste de dosis en esta población (*European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Jevtana: EPAR-Product information; FDA U.S Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. Jevtana® (cabazitaxel) for intravenous use*).

Desde un punto de vista farmacocinético, este estudio de trabectedina confirma que la IH afecta los parámetros farmacocinéticos de la trabectedina. Desde un punto de vista clínico, el estudio de la trabectedina demostró que el perfil de la hepatotoxicidad y su frecuencia es similar en pacientes con IH y pacientes con función hepática normal y que es un efecto adverso homogéneo en todos los estudios clínicos de la trabectedina (*Zepek L., et al 2006; Twelves C., et al 2003; Ryan DP., et al 2001; Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Van Kesteren C., et al 2000; Forouzes B., et al 2009; Fetterly G., et al 2007; Demetri GD., et al 2016; Monk BJ., et al 2010*). Por tanto, este estudio confirma que la IH afecta los parámetros farmacocinéticos de la trabectedina sin afectar su perfil de toxicidad en esta población. Estos resultados son de gran relevancia clínica; y fundamentan el ajuste de la dosis de trabectedina a 0,9mg/m² para los pacientes con IH moderada y su contraindicación en los pacientes con IH grave lo que llevó a la modificación de la ficha técnica de la trabectedina (*FDA U.S. Food & Drug Administration. Highlights of prescribing Information. YONDELIS*).

6.3 Metodología utilizada y su relevancia en la población con disfunción de órganos

El diseño del estudio de cabazitaxel en pacientes con IR de este estudio de tesis se basa en un estudio reducido y complementario al estudio de cabazitaxel en pacientes con cáncer e IH que incluye un grupo control de pacientes con función renal normal para disminuir la variabilidad de los resultados en la comparación de los mismos. En este estudio se desestimó el uso de los marcadores exógenos para la evaluación del FG y categorización de la IR debido a la complejidad de estos métodos, el riesgo de reacciones anafilácticas idiosincráticas y la exposición de los pacientes a la radiación de los radionucleidos (*Tett SE., et al 2003; Frennby B., et al 2002*). El hecho de no haber usado los marcadores exógenos de función renal no afectó los resultados. En su lugar se usó la ecuación de CKD-EPI por su mayor precisión y exactitud y menor sesgo en la subestimación del FG respecto a otras ecuaciones, y permitió una mejor clasificación de los pacientes con IR con una mayor especificidad para el grupo de IR grave (ERC terminal) (*Levey AS., et al 2009; Stevens LA., et al 2010; O'Callaghan et al 2011; Murata K., et al 2011; KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*). A pesar que la literatura avala la especificidad de los métodos con marcadores exógenos, se consideró que en el caso del cabazitaxel no es necesario poner en riesgo a los pacientes con cáncer a métodos invasivos y que el uso de la ecuación de CKD-EPI garantiza la selección y representatividad de la población estudiada y es idónea para la farmacocinética del cabazitaxel. Teniendo en cuenta que el marcador endógeno S_{CR} , marcador endógeno más usado para la estimación del FG y medición del CL_{CR} , tiene cierta variabilidad intra e interindividual y es secretado por las células tubulares proximales en un 10-20% su uso en este estudio no fue una limitación debido a que la S_{CR} se usó con la ecuación de CKD-EPI, el cabazitaxel tiene una baja excreción renal y la secreción tubular no está involucrada en su excreción renal (*Calculate by QxMD; Stevens LA., et al 2006; Tett SE., et al 2003; Matzke GR., et al 2006; Stevens LA., et al 2006; Deutz NE., et al Lopes de Campos-Ferraz, et al 2014; Ridoux L., et al 2015*). Se hubiera considerado el uso de los marcadores exógenos en este estudio si cabazitaxel tuviera un comportamiento farmacocinético similar al pemetrexed.

El estudio de pemetrexed en pacientes con IR requirió el uso del marcador exógeno de FG ^{99m}Tc -DTPA para la medición del FG y estratificación de los pacientes en las categorías de IR debido a que pemetrexed sufre excreción renal en un 70-90% e involucra todos los procesos de eliminación renal (FG, secreción tubular neta y reabsorción tubular dependiente del FG) (Mita A., et al 2006).

El uso de la cistatina C, marcador de filtración endógeno alternativo, (KDIGO 2012 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*; Grubb AO., et al 2000; Uchida K., et al 2000; Sjöström P., et al 2005) no se consideró en este estudio debido a que el cabazitaxel tiene una tasa de excreción renal que depende del FG (2,3%) y no hay datos que confirmen que el cabazitaxel afecta el túbulo renal y modifica la secreción de la S_{CR} (Ridou L., et al 2015). Su uso hubiera hecho un estudio más costoso sin aportar información adicional y relevante relacionada con la farmacocinética del cabazitaxel. En cambio, ciertos xenobióticos y/o fármacos tienen como efecto adverso un aumento de la S_{CR} sin afectación del FG (p. ej. cobicicistat inhibe la secreción tubular activa sin afectar el FG) (Chu X., et al 2016) debido a que la S_{CR} es transportada por OAT2, OCT2, OCT3, MATE1 y MATE2K y algunos de estos transportadores transportan múltiples fármacos y toxinas por lo que pueden estar implicados en ciertas interacciones farmacológicas (Lepist E., et al 2014; Somogyi A. 1996; Brown GR. 1993; Kimura H., et al 2002; Berkhin EB., et al 2001; Lee W., et al 2004; Koepell H., et al 2007; Yin J., et al 2016; Ducharme MP. 2016; Tett SE., et al 2003). El cabazitaxel no inhibe los principales transportadores del túbulo renal de la S_{CR} (MATE1, OCT2, MATEK2, y OAT2) (Agarwal S. et al 2013; Tang SC., et al 2015; Windt T., et al 2019; Duran GE., et al 2018; European Medicines Agency. *Science Medicine Health. EU. Jevtana: EPAR- Product information*) y los estudios clínicos de cabazitaxel no informaron efectos adversos relacionados con aumento de los niveles de la S_{CR} en los pacientes tratados con cabazitaxel (Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013; Ferron G., et al 2013; FDA U.S Food & Drug Administration. *Highlights of prescribing information. Jevtana® [cabazitaxel]*; European Medicines Agency. *Science Medicine Health. EU. Jevtana: EPAR-Product information*). Por el contrario, el abemaciclib y sus principales metabolitos activos inhiben los transportadores MATE1, MATE2K y OCT2 por lo que los aumentos de los valores de S_{CR} durante el tratamiento con abemaciclib no reflejan con precisión la

estimación del FG y fue necesario el uso de la cistatina C en los estudios clínicos (*Patnaik A., et al 2016; Kulanthaivel P., et al 2016*). Los datos de seguridad del estudio MONARCH 1 demostraron que los aumentos de la S_{CR} observados en el ciclo 1 del tratamiento se mantuvieron aumentados y estables durante el resto de ciclos y disminuyeron al interrumpirse el tratamiento. Los cambios en los niveles de la S_{CR} no se acompañaron de cambios en los niveles de urea, cistatina C y FG. Por lo que se demostró que el aumento de la S_{CR} es un efecto adverso del abemaciclib no relacionado con el deterioro del FG y el uso de la S_{CR} en pacientes tratados con abemaciclib no es un marcador fidedigno para estimar el FG de estos pacientes (*Tolaney S., et al 2017*).

En este estudio no se consideró el uso de la ecuación de CL_{CR} indexada a la SC del NCI-ODWG (*Takimoto CH., et al 2003*) por los motivos que se detallan a continuación: 1) La ecuación de CL_{CR} indexada a la SC del NCI-ODWG no se comparó con las ecuaciones CKD-EPI y MDRD (*KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease; FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 2010; EMA Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function 2015*). 2) El cálculo del CL_{CR} mediante la recolección de orina durante un periodo de 24 horas no es un método preciso y está sujeto a demasiados sesgos. Teniendo en cuenta que los pacientes de este estudio son pacientes ambulatorios, el uso de este método podría haber sesgado los resultados del estudio. 3) Este método no permite ajustar el CL_{CR} a la SC normalizada (*NCI Protocol-CTEP-National Cancer Institute. NCI-ODWG renal dysfunction_v3[5]*).

Considerando las recomendaciones de las guías y particularmente la guía de KDIGO, en este estudio se optó por el uso de la ecuación de CKD-EPI en lugar de la ecuación de MDRD de precisión razonable para todos los subgrupos de IR incluyendo el percentil 30 (82%) porque la ecuación de CKD-EPI presenta menor sesgo, mayor precisión y exactitud, especialmente en los pacientes con IR grave (*KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease; FDA U.S. Food & Drug*

Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 2010; EMA Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function 2015; O'Callaghan et al 2011; Levey AS., et al 2009; Stevens LA., et al 2010; Murata K., et al 2011). El uso de los valores de S_{CR} y el cálculo del eFG mediante la ecuación de CKD-EPI en cada paciente de este estudio permitió la corrección ajustada del FG a la SC como el método más idóneo y apropiado para este tipo de estudio.

En el estudio de trabectedina, estudio de diseño reducido, se usó la BT y AST/ALT como marcadores de función hepática basado en que la BT nos da información de la capacidad del hígado para el CL_H , y las enzimas hepáticas AST/ALT sobre la integridad del hepatocito (*Giannini E., et al 2005; Field KM. 2008*). El uso de los marcadores exógenos de índice EH alto (limitado por el flujo sanguíneo) (*Figg WD., et al 1995; Tang HS., et al 1992*) y marcadores exógenos de índice de EH bajo (capacidad limitada) (*Figg et al., 1995; Tang HS., et al 1992; Testa R., et al 1997; Burra P., et al 2004; Brockmöller J., et al 1994*) de evaluación cuantitativa de la función hepática se desestimaron por su alta complejidad y carácter invasivo que no hubiera aportado más información de relevancia clínica en nuestro estudio.

Por otro lado, se consideró que el uso de la BT y AST/ALT como marcadores de la función hepática son idóneos para este estudio ya que permitió la selección de la población específica y son apropiados para el ajuste de dosis de trabectedina basado en su extenso metabolismo y excreción hepática, efecto hepatotóxico y los resultados de estudios previos que demostraron que los niveles de BT, AST/ALT basales son predictores de la toxicidad grave relacionada con trabectedina (*Tamma A., et al 2001; Perez-Ruixo JJ., et al 2007*). Además, a favor del uso de BT y AST/ALT hay evidencia clínica de su uso para el ajuste de dosis de fármacos antineoplásicos y clasificación de pacientes con IH en la práctica clínica y en los estudios clínicos (*Synold TW., et al 2007; O'Reilly S., et al 1996; Raymond E., et al 2002; Miller AA., et al 2007; Welink J, et al 1999; Schaaf LJ., et al 2006; Venook AP., et al 2003*). Aunque estos parámetros no se consideran ideales para evaluar la función hepática, su uso está justificado debido a que las pruebas funcionales de función hepática no se han usado en los estudios clínicos en pacientes con cáncer por su complejidad (*Donelli MG., et*

al 1998) y no se dispone de marcadores de función hepática adecuados y bien establecidos en términos de cuantificación de la eliminación hepática de un fármaco.

La clasificación de Child-Pugh se ha usado ampliamente en el contexto de la EHC. En cambio, en la población con cáncer e IH se ha usado en pocos estudios debido a las limitaciones propias de la clasificación y sus desventajas en los pacientes con cáncer (*Pugh RN., et al 1973; Durand F., et al 2005; Fernandez-Esparrach G., et al 2001; Angermayr B., et al 2003; Longheval G., et al 2003; Malinchoc M., et al 2000*). En este estudio de trabectedina no se usó la clasificación de Child-Pugh para la selección de los pacientes con IH debido a que esta clasificación no refleja siempre el grado de IH en la población con cáncer. Sin embargo, se realizó el cálculo retrospectivo de la puntuación de Child-Pugh de los pacientes tratados con trabectedina y se demostró que los pacientes con función hepática normal según los criterios bioquímicos presentaron una mediana de puntuación de Child-Pugh de 5 (rango 5-7) (Child A/B), mientras que los pacientes con IH presentaron una mediana de puntuación de Child-Pugh de 8 (rango 8-10) y 9 (rango 7-9) para las cohortes de las dosis de trabectedina de 0,58mg/m² y 0,9mg/m² respectivamente por lo que estos resultados reflejan una vez mas las limitaciones de la clasificación en los pacientes con cáncer.

El uso de la clasificación de MELD se descartó en el estudio de trabectedina por varios motivos: 1) ausencia de sensibilidad para cuantificar la capacidad del hígado para metabolizar los fármacos, 2) MELD no fue estudiada ni validada en la población con cáncer, 3) MELD es considerado un buen índice pronóstico en los pacientes con cirrosis y aporta información valiosa en el momento de decidir una intervención terapéutica, pero en este estudio los pacientes con EHC y/o cirrosis fueron excluidos, 4) MELD no se menciona en las guías de estudios clínicos en pacientes con IH (*Pinter M., et al 2016; ; FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 2003; EMA Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function 2005*).

Por último, la clasificación del NCI-ODWG no fue usada en este estudio debido a que este estudio no es un estudio completo que incluye pacientes con IH leve, moderada y grave, sino que la población fue seleccionada específicamente considerando un subgrupo de pacientes con IH basado en un rango determinado de los valores de la BT, ALT y AST. Este rango es más estrecho que el rango correspondiente a la categoría de IH moderada de la clasificación del NCI-ODWG y fue basado en los datos de hepatotoxicidad de la trabectedina (*Patel H., et al 2004; Ramanathan RK., et al 2008*).

En cuanto a los métodos usados en el análisis de los parámetros farmacocinéticos de los fármacos de este estudio de tesis, el hecho de haber usado el modelo de análisis tri-compartimental, además del modelo de análisis no compartimental (ANC), para el análisis farmacocinético de las variables farmacocinéticas del cabazitaxel otorgó robustez a los resultados. Los resultados del modelo de ANC aportaron datos que están en línea con el comportamiento farmacocinético conocido del cabazitaxel según los resultados de los estudios previos, pero el uso de este modelo supuso asumir ciertos supuestos para la farmacocinética del cabazitaxel que detallo a continuación y que no se ajustan totalmente al comportamiento farmacocinético del cabazitaxel. El principal supuesto es que la caída de la curva concentración plasmática-tiempo seguido a la administración de la dosis i.v. del cabazitaxel presenta una caída bifásica a partir del momento que se alcanzó la C_{max} y dado que el cabazitaxel no tiene una eliminación bifásica, este modelo sólo da información de la C_{max} del cabazitaxel y confirma que la C_{max} del cabazitaxel en la población con IR es similar a la C_{max} de los estudios previos (*Lee DSH. 2016; Zheng H. 2016*). Teniendo en cuenta que el cabazitaxel tiene un comportamiento farmacocinético similar al comportamiento farmacocinético del docetaxel, el modelo de ANC no puede explicar adecuadamente la curva de eliminación del cabazitaxel. Se sabe que las concentraciones plasmáticas del cabazitaxel son proporcionales a las variaciones de la dosis a tiempos determinados, su $t_{1/2}$ es prolongada (media de la $t_{1/2}$ terminal gamma de 62 a 77 horas) debido a su eliminación plasmática trifásica sin evidencia de acumulación o autoinducción (*Mita AC., et al 2009; Kort A., et al 2013*). En el estudio de Mita AC., y colaboradores se caracterizó el comportamiento plasmático farmacocinético del cabazitaxel por una fase inicial rápida ($t_{1/2}$ fase 1 = $2,6 \pm 1.4$ minutos), una fase intermedia ($t_{1/2}$ fase 2 = $1,3 \pm 0,6$ horas) y una fase

prolongada terminal ($t_{1/2 \text{ fase } 3} = 77,3 \pm 45,5$ horas) que claramente demostró una eliminación del cabazitaxel trifásica y lenta (Mita AC., et al 2009). Debido a estas características farmacocinéticas del cabazitaxel, el modelo que mejor se ajustó al comportamiento plasmático del cabazitaxel fue el modelo de análisis tricompartmental. Este modelo asume que todos los procesos de salida y entrada del cabazitaxel de un compartimiento a otro compartimiento presentan una velocidad de transferencia de primer orden basado en la suma de una serie de términos exponenciales; y cada término se corresponde a un proceso de primer orden que nos permite describir la curva concentración plasmática-tiempo conforme a la semivida de eliminación trifásica prolongada del cabazitaxel (Sani SN., et al 2016; Zheng H. 2016). El uso del modelo de análisis tricompartmental en este estudio de cabazitaxel es apropiado, es el modelo más idóneo para el modelado farmacocinético del cabazitaxel debido a que el compartimiento central (plasma) está conectado a los otros dos compartimientos periféricos y la eliminación se produce sólo desde el compartimiento central del modelo permitiendo la optimización de las variables y supone que el fármaco puede entrar y salir del cuerpo (modelo abierto) (Cherruault Y., et al 1986), y es el modelo que mejor explicó el efecto en la curva concentración plasmática-tiempo del cabazitaxel por lo que se puede concluir que el análisis tricompartmental del cabazitaxel de este estudio y sus resultados están alineados con los datos de la literatura.

En el caso del estudio de la trabectedina, el uso del modelo de ANC para el cálculo de las variables farmacocinéticas de la trabectedina es el modelo apropiado para este estudio debido a que requiere menos supuestos que los análisis de los modelos basados en aproximaciones (Gabrielsson J., et al 2012). Otra ventaja de este modelo para el análisis de los parámetros farmacocinéticos de la trabectedina es que no requiere modelos no compartimentales separados para el fármaco y el/s metabolitos ya que en el caso de la trabectedina ésta tiene cinco metabolitos bien conocidos y podría haber metabolitos no conocidos debido a sus múltiples vías de metabolismo involucradas (Beumer JH., et al 2007). En la misma línea, este modelo es idóneo para el análisis de las variables farmacocinéticas de la trabectedina porque se basa en los modelos de farmacocinética de primer orden (lineal), libre de supuestos, lo que permite una fácil automatización durante

el análisis de los datos. Si bien la trabectedina tiene una $t_{1/2}$ prolongada (180h), su diferencia con el cabazitaxel es que la trabectedina tiene una lenta redistribución desde los tejidos periféricos al compartimiento central y una rápida eliminación hepática (*Beumer JH., et al 2005*). En los estudios previos, el análisis farmacocinético de la trabectedina no fue homogéneo dado que se usaron diferentes modelos (tricompartimental, cuatricompartimental, ANC) debido a la complejidad de su metabolismo hepático (*Perez-Ruixo JJ., et al 2007; Van Kesteren C., et al 2000; Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Ryan DP., et al 2001*). Se considera que el uso del modelo de ANC para este estudio de trabectedina es apropiado debido a que no fue posible obtener suficientes muestras para la determinación plasmática de la trabectedina en cada paciente debido a la dificultad que supuso el reclutamiento de los pacientes con IH. En la cohorte correspondiente a la dosis de $0,58\text{mg}/\text{m}^2$ se trataron sólo 3 pacientes con IH y otros 3 pacientes en la cohorte a la dosis de $0,9\text{mg}/\text{m}^2$. El modelo de ANC permite el cálculo aproximado de la $T_{1/2}$ ($>100\text{h}$) de la trabectedina y los resultados de los parámetros farmacocinéticos de la trabectedina son consistentes y están alineados con los resultados de los estudios previos. En ambos grupos (control e IH), los niveles de las concentraciones plasmáticas de la trabectedina y los perfiles de las medias de las concentraciones plasmáticas vs tiempo desde la predosis hasta las 168 horas posteriores a la dosis se incrementaron durante el periodo de 3 horas de administración de trabectedina seguido de un descenso rápido después que se completó la perfusión i.v., y una consecutiva fase de eliminación terminal lenta. Por todo lo comentado, los resultados de este estudio de trabectedina y las circunstancias en las que se desarrolló el estudio confirman que el uso del modelo de ANC para el análisis de los parámetros farmacocinéticos es idóneo.

6- Limitaciones del estudio

Los dos estudios de esta tesis presentaron algunas limitaciones que no tuvieron un gran impacto en los resultados finales de los mismos.

En el estudio clínico de cabazitaxel en pacientes con IR, los resultados de los parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel presentaron una gran variabilidad que no se pudo explicar por los modelos de regresión lineal usados y que se debió a la propia limitación de la metodología demostrado por la falta de precisión (grandes intervalos de confianza) en las estimaciones de las relaciones de las medias geométricas y los parámetros a partir de los puntos de estimación en los pacientes con IR grave. Se observaron también algunos valores atípicos en los diferentes parámetros en diferentes pacientes. No obstante, esta variabilidad en los resultados de los parámetros farmacocinéticos también se observó en los estudios previos de cabazitaxel (*Mita AC., et al 2009; Diéras V., et al 2013; Sarantopoulos J., et al 2017; Ferron GM., et al 2013*).

Otra limitación que tuvo el estudio de cabazitaxel es que no incluyó una cohorte de pacientes con IR leve. Si se hubiera realizado un estudio completo con todas las categorías de la IR nos hubiera permitido evaluar el efecto de la IR sobre la farmacocinética del cabazitaxel en un rango de función renal más amplio y haber obtenido información de la farmacocinética del cabazitaxel en los pacientes con un FG dentro del rango de ≥ 50 - ≤ 80 mL/min/1.73m² y modelos de regresión lineal más refinados. Sin embargo, el estudio asumió esta limitación basado en que el cabazitaxel se excreta mínimamente por la vía renal (*Ridoux L., et al 2015*) y se disponía de datos en la población con IR leve provenientes de los estudios previos de cabazitaxel (*Ferron GM., et al 2013*). Asimismo, se consideró que la evaluación del cabazitaxel en los pacientes con IR moderada y grave proporciona información de mayor relevancia clínica ya que no se disponía de datos de la farmacocinética del cabazitaxel en dicha población; y los resultados de este estudio

sugieren que no se requieren estudios adicionales en pacientes con IR leve a pesar de las limitaciones asumidas de la metodología usada.

El estudio clínico de trabectedina en los pacientes con IH también presentó algunas limitaciones. Substancialmente, la $t_{1/2}$ y AUC_{∞} no pudo ser determinada con precisión para varios pacientes tratados a la dosis de $0,9\text{mg}/\text{m}^2$ y en uno de los pacientes tratado a la dosis de $0,58\text{mg}/\text{m}^2$ debido a la prolongada semivida de eliminación terminal de la trabectedina ($>100\text{h}$) (*Perez-Ruixo JJ., et al 2007; Taamma A., et al 2001; Villalona-Calero MA., et al 2002; Twelves C., et al 2003; Van Kesteren C., et al 2000; Ryan DP., et al 2001*). Además, algunos parámetros farmacocinéticos como el V_{EE} y CL tampoco pudieron ser evaluados en el grupo de IH tratados a la dosis de $0,9\text{ mg}/\text{m}^2$. Para resolver esta limitación se intentó incluir más pacientes y poder así obtener más datos y calcular todos los parámetros farmacocinéticos de la trabectedina con precisión. Pero, desafortunadamente, aunque el protocolo del estudio fue enmendado y se extendió el tiempo establecido para el reclutamiento de los pacientes, no fue posible aumentar el número de pacientes debido a la dificultad que implicó el reclutamiento de esta población.

Otra limitación del estudio de trabectedina que se relaciona también con el tamaño de la muestra pequeño es la exclusión de los pacientes con IH causada por EHC y cirrosis. El estudio sólo permitió la inclusión de los pacientes con IH y metástasis hepáticas: Por consiguiente, el reclutamiento de pacientes fue más dificultoso por dos motivos: 1) los pacientes con metástasis hepáticas y EHC no se incluyeron en el estudio, 2) los pacientes con metástasis hepáticas y gran carga tumoral hepática tienen alto riesgo de un deterioro rápido de la función hepática debido a la progresión de la enfermedad no pudiéndose incluir porque no tuvieron una función hepática estable. Por último, este estudio no pudo analizar la relación entre los niveles plasmáticos de la AST y el CL de la trabectedina por las mismas limitaciones comentadas. No obstante, se consideró que los resultados del estudio de trabectedina son suficientes y sugieren que a pesar de las limitaciones asumidas no se requieren estudios adicionales en pacientes con IH.

7. Conclusiones

- 1) La insuficiencia renal no afecta los parámetros farmacocinéticos del cabazitaxel y el aclaramiento del cabazitaxel es similar en todos los pacientes con cáncer independientemente del grado de insuficiencia renal.
- 2) El perfil de toxicidad del cabazitaxel en los pacientes con cáncer e insuficiencia renal moderada y grave es similar al de los pacientes con función renal normal.
- 3) El cabazitaxel no requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal, y la dosis de 25mg/m² es una dosis segura en esta población.
- 4) La insuficiencia hepática aumenta la concentración plasmática máxima un 40% y el área bajo la curva desde cero hasta 48 horas en un 97%.
- 5) El perfil de toxicidad de la trabectedina de los pacientes con cáncer e insuficiencia hepática es similar al de los pacientes con función hepática normal.
- 6) La supervivencia global de los pacientes con insuficiencia hepática tratados con trabectedina a la dosis ajustada es conforme a la supervivencia estimada en los pacientes con cáncer avanzado con metástasis hepáticas con función hepática normal.
- 7) El ajuste de dosis de trabectedina a la dosis de 0,9mg/m² es necesario en los pacientes con insuficiencia hepática con valores de bilirrubina total por encima de 1,5 a 3 veces el límite superior de la normalidad y niveles de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa y/o alanina aminotransferasa por debajo de 8 veces el límite superior de la normalidad.

8- Direcciones futuras

Los pacientes con IR representan un desafío frecuente en la práctica clínica de la Oncología Médica. Teniendo en cuenta los resultados del estudio del cabazitaxel en pacientes con IR y los estudios clínicos en pacientes con IR de otros fármacos que se han comentado en este estudio, consideramos que para la investigación de futuros fármacos en pacientes con cáncer e IR se puede considerar investigar el impacto de la IR en la farmacocinética del fármaco desde la etapa temprana del desarrollo de los fármacos.

En aquellos casos que no se estime que la IR tenga un efecto en la farmacocinética del fármaco por su escasa o muy baja eliminación renal, es importante que se pueden incluir pacientes con IR leve en los estudios clínicos fase 1 desarrollados en los pacientes con cáncer y función normal de los órganos, con el fin de obtener datos sobre la farmacocinética y seguridad del fármaco lo antes posible (*Malik L., et al 2014*). De esta manera, estos pacientes tienen también la oportunidad de recibir un tratamiento oncológico nuevo en el contexto de un ensayo clínico.

Otra opción es la ejecución de los estudios clínicos fase 1 completos de disfunción renal en la etapa temprana del desarrollo clínico. De tal manera, la obtención temprana de datos de farmacocinética y seguridad del fármaco en estudio nos permitirá el diseño de estudios clínicos fase 2 y fase 3 con criterios de inclusión más amplios que nos permita incluir esta población. Esto nos permitirá confirmar la eficacia del fármaco no sólo en los pacientes con función renal conservada sino también en los pacientes con IR y obtener más datos de seguridad del fármaco en esta población.

La IH es más compleja que la IR como ya se ha discutido en este estudio. Por tanto, los pacientes con cáncer e IH presentan gran complejidad en el manejo del tratamiento

oncológico. Del mismo modo que en la IR, creemos que los pacientes con IH estratificados según el grado de IH podrían ser considerados en los estudios clínicos tempranos de los fármacos antineoplásicos. En este caso, teniendo en cuenta, la farmacocinética y el perfil de toxicidad del fármaco es posible ajustar el diseño del estudio a un estudio completo o reducido. De tal manera que los resultados de estos estudios garantizarán los datos de la farmacocinética y seguridad del fármaco en esta población antes del desarrollo de los estudios clínicos fase 2 y fase 3. En consecuencia, esta población se podrá incluir en los estudios clínicos tardíos que confirmarán la eficacia del fármaco en la población con función de órganos normal y disfunción hepática simultáneamente.

Dado la complejidad que la disfunción hepática conlleva desde un punto de vista de los marcadores de función hepática y su capacidad para cuantificar la actividad del hígado en la eliminación de los fármacos, como ya se ha detallado en este estudio, creemos que es apropiado el uso de los marcadores endógenos BT y las enzimas AST y ALT para categorizar la población con IH en los estudios. Bien, sea mediante el uso de la clasificación de IH del NCI-ODWG, o un criterio específico de IH detallado por los puntos de corte de los valores de la BT y ALT/AST correctamente fundamentados como se realizó en el nuestro estudio de trabectedina. Como ya se ha discutido en este trabajo, se considera que la clasificación de Child-Pugh presenta varias limitaciones para su uso en los pacientes con cáncer e IH relacionada con la enfermedad oncológica. Por lo que sólo se consideraría su uso de manera complementaria para enriquecer el análisis e interpretación de los resultados de los estudios.

Por último, cuando sea posible y esté indicado, cabe la implementación de estudios clínicos de disfunción de órganos completos que incluya en el mismo estudio los pacientes con IR e IH. Ello representa el escenario ideal del desarrollo temprano de los fármacos ya que nos aportaría toda la información en un mismo tiempo dándonos la posibilidad de un análisis integral del fármaco para su posterior investigación en los estudios clínicos fase 2 y fase 3.

9. Bibliografía

Agarwal S., Chinn L., Zhang L. An Overview of Transporter Information in Package Inserts of Recently Approved New Molecular Entities. *Pharm Res.* 2013 Mar;30(3):899-910.

Alessandria C., Ozdogan O., Guevara M., Restuccia T., Jiménez W., Arroyo V. et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology.* 2005 Jun;41(6):1282-9.

Alpers CE., Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int.* 1986 Oct;30(4):465-73.

Amitrano L., Guardascione MA., Bennato R., Manguso F., Balzano A. MELD score and hepatocellular carcinoma identify patients at different risk of short-term mortality among cirrhotics bleeding from esophageal varices. *J Hepatol.* 2005 Jun;42(6):820-5.

Angermayr B., Cejna M., Karnel F., Gschwantler M., Koenig F., Pidlich J. et al. Child–Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut.* 2003 Jun;52(6):879-85.

Arbuck SG., Douglass HO., Crom WR., Goodwin P., Silk Y., Cooper C. et al Etoposide pharmacokinetics in patients with normal and abnormal organ function *J Clin Oncol.* 1986 Nov;4(11):1690-5.

Asbury RF., Rosenthal SN., Descalzi ME., Ratcliffe RL., Arseneau JC. Hepatic veno-occlusive disease due to DTIC. *Cancer.* 1980 May 15;45(10):2670-4.

Asna, N., Lewy H., Ashkenazi IE., Deutsch V., Peretz H., Inbar M., et al. Time dependent protection of amifostine from renal and hematopoietic cisplatin induced toxicity. *Life Sci.* 2005 Mar 4;76(16),1825-34.

Allavena P., Signorelli M., Chieppa M., Erba E., Bianchi G., Marchesi F., et al. Anti-inflammatory properties of the novel antitumor agent yondelis (trabectedin): inhibition of macrophage differentiation and cytokine production. *Cancer Res.* 2005 Apr 1;65(7):2964-71.

August DA., Verma N., Vaertan MA., Shah R., Brenner DE. An evaluation of hepatic extraction and clearance of doxorubicin. *Br J of Cancer.* 1995 Jul;72(1):65-71.

Avarbock, AB., Loren AW., Park JY., Junkins-Hopkins JM., Choi J., Litzky LA., et al. Lethal vascular leak syndrome after denileukin diftitox administration to a patient with cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma and occult cirrhosis. *Am J Hematol.* 2008 Jul;83(7):593-5.

Aviles A., Herrera J., Ramos E., Ambriz R., Aguirre J., Pizzuto J. Hepatic injury during doxorubicin therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1984 Nov;108(11):912-3.

Azar I., Esfandiari S., Sinai P., Wazir A., Foulke L., Mehdi S. Sunitinib-Induced Acute Interstitial Nephritis in a Thrombocytopenic Renal Cell Cancer Patient. *Case Rep Oncol Med.* 2017;2017:6328204.

Barbara L., Benzi G., Gaiani S., Fusconi F., Zironi G., Siringo S., et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology.* 1992 Jul;16(1):132-7.

Baumann A. Early development of therapeutic biologic pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2006 Jan; 7(1):15-21.

Elston AC, Bayliss MK., Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism. *Br J Anaesth.* 1993 Aug;71(2):282-90.

Bechtel YC., Haffen E., Lelouët H., Brientini MP., Paintaud G., Miguët JP. Et al. Relationship between the severity of alcoholic liver cirrhosis and the metabolism of caffeine in 226 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000 Oct;38(10):467-75.

Begas E., Kouvaras E., Tsakalof A., Papakosta S., Asproini K. In vivo evaluation of CYP1A2, CYP2A6, NAT-2 and xanthine oxidase activities in a Greek population sample by the RP-HPLC monitoring of caffeine metabolic ratios. *Biomed Chromatogr.* 2007 Feb;21(2):190-200.

Benet LZ., Hosner BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Mar;71(3):115-21.

Benoist GE., Hendriks RJ., Mulders PFA., Gerritsen WR., Somford DM., Schalken JA., et al Pharmacokinetic Aspects of the Two Novel Oral Drugs Used for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Abiraterone Acetate and Enzalutamide. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Nov;55(11):1369-1380.

Berkhin EB., Humphreys MH. Regulation of renal tubular secretion of organic compounds. *Kidney Int.* 2001 Jan;59(1):17-30.

Bernauau J., Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet.* 1993 Jul 31;342(8866):252-3.

Beumer JH., Ding F., Tawbi H., Lin Y., Viluh D., Chatterjee I., et al. Effect of Renal Dysfunction on Toxicity in Three Decades of Cancer Therapy Evaluation Program—Sponsored Single-Agent Phase I Studies. *J Clin Oncol.* 2016 Jan 10;34(2):110-6.

Beumer JH., Garner RC., Cohen MB., Galbraith S., Duncan GF., Griffin T., et al. Human mass balance study of the novel anticancer agent ixabepilone using accelerator mass spectrometry. *Invest New Drugs.* 2007 Aug;25(4):327-34.

Beumer JH., Rademaker-Lakhai JM., Lopez- Lazaro L., Beijnen JH., Schellens JH. Trabectedin (Yondelis TM, formerly ET-743), a mass balance study in patients with advanced cancer. *Invest New Drugs.* 2005 Oct;23(5):429-36.

Beumer JH., Franke NE., Tolboom R., Buckle T., Rosing H., Lopez Lazaro L., et al. Disposition and toxicity of trabectedin (ET-743) in wild-type and *mdr1* gene (P-gp) knock-outmice. *Invest New Drugs.* 2010 Apr;28(2):145-55.

Beumer JH., Rademaker-Lakhai JM., Rosing H., Hillebrand MJ., Bosch TM., López-Lázaro L., et al. Metabolism of trabectedin (ET-743, Yondelis™) in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 May;59(6):825-37.

Beumer JH., Lopez-Lázaro L., Schellens JH., Beijnen JH., van Tellingen O. Evaluation of Human Plasma Protein Binding of Trabectedin (Yondelis™, ET-743). *Curr Clinical Pharmacol.* 2009 Jan;4(1):38-42.

Beumer JH., Schellens JHM., Beijnen JH. Hepatotoxicity and metabolism of trabectedin: a literature review. *Pharmacol Res.* 2005 May;51(5):391-8.

Bonate PL., Reith K., Weir S. Drug Interactions at the Renal Level Implications for Drug Development. *Clin Pharmacokinet.* 1998 May;34(5):375-404.

Botta F., Giannini E., Romagnoli P., Fasoli A., Malfatti F., Chiarbonello B., et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut.* 2003 Jan;52(1):134-9.

Bouchet BP., Galmarini CM. Cabazitaxel. A new taxane with favorable properties. *Drugs Today (Barc).* 2010 Oct;46(10):735-42.

Boutayeb A. The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(3):191-9.

Brandon EF., Meijerman I., Klijn JS., den Arend D., Sparidans RW., Lazaro LL., et al. In-vitro cytotoxicity of et-743 (trabectedin, yondelis), a marine anti-cancer drug, in the hep g2 cell line: influence of cytochrome p450 and phase ii inhibition, and cytochrome p450 induction. *Anti-Cancer Drugs.* 2005 Oct;16(9):935-43.

Bressler, RB., Huston, DP. Water intoxication following moderate dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med.* 1985 Mar;145(3):548-9.

Bressolle F., Bologna C., Kinowski JM., Sany. J., Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1998 Feb;57(2):110-3.

Bricker NS., Morrin PA., Kime SW Jr. The pathologic physiology of chronic Bright's Disease: an exposition of the "intact nephron hypothesis". *J Am Soc Nephrol.* 1997 Sep;8(9):1470-6.

Brien TG., O'hagan R., Muldowney FP. Chromium-51-EDTA in the Determination of Glomerular Filtration Rate. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1969 Dec;8(6):523-9.

Briz O., Serrano MA., Rebollo N., Hangenbuch B., Meier PJ., Koepsell H., et al. Carriers involved in targeting the cytostatic bile acid-cisplatin derivatives cis-diammine-chloro-cholyglycinateplatinum (II) and cis-diammine-bisursodeoxycholate-platinum (II) toward liver cells. *Mol Pharmacol.* 2002 Apr;61(4):853-60.

Brockmöller J., Roots I. Assesment of liver metabolic function. *Clin Pharmacokinet.* 1994 Sep;27(3)216-48.

Brown GR. Cephalosporin-probenecid drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 1993 Apr;24(4):289-300.

Bruno R., Hille D., Riva A., Vivier N., ten Bokkel Huinnink WW., van Oosterom AT., et al. Population pharmacokinetic/Pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):187-96.

Burra P, Masier A. Dynamic tests to study liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Jan-Feb 2004;8(1):19-21.

Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis.* 1993 Jul;22(1):5-10.

Buxhofer-Ausch V., Secky L., Wlcek K., Svoboda M., Kouunnis V., Briasoulis E., et al. Tumor-specific expression of organic anion-transporting polypeptides: transporters as novel targets for cancer therapy. *J Drug Deliv.* 2013;2013:863539.

Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med.* 2014 Sep 18;12:159.

Cabibbo G., Palmeri L., Palmeri S. Craxi A. Should cirrhosis change our attitude towards treating non-hepatic cancer? *Liver Int.* 2012 Jan;32(1):21-7.

Calculate by QxMD. Calculate eGFR using the CKD-EPI formula (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). [Internet]. Disponible en: https://qxmd.com/calculate/calculator_251/egfr-using-ckd-epi.

Carrero JJ. Gender Differences in Chronic Kidney Disease: Underpinnings and Therapeutic Implications. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(5):383-92.

Carreras E. Venocclusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2000 May; 64(5):281-91.

- Cengiz K. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *Int Urol Nephrol*. 2002;33(1):121-6.
- Chabner BA, Loo TL. Chapter 20: Enzyme Therapy: L-asparaginase. In: Chabner BA., Longo DL. Editors. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott- Raven Publishers 1996. p 485-91.
- Chalasani N., Gorski JC., Patel NH., Hall SD., Galinsky RE. Hepatic and intestinal cytochrome P450 3A activity in cirrhosis: effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2001 Dec 34(6):1103-8.
- Charles K.A., Rivory LP., Brown SL., Liddle C., Clarcke SJ., Robertson GR. Transcriptional repression of hepatic cytochrome P450 3A4 gene in the presence of cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Dec 15;12(24):7492-7.
- Chen N., Zhou S., Palmisano M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lenalidomide. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Feb;56(2):139–152.
- Cherruault Y., Sarin VB. A three-compartment open model with first order absorption. *Int J Biomed Comput*. 1986 May;18(3-4):273-81.
- Child CG., Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
- Cholongitas E., Senzolo M., Patch D., Kwong K., Niolopoulou V., Leandro G. et al. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short-term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Apr 1;23(7):883-93.
- Cholongitas E., Papatheodoridis GV., Vangeli M., Terreni N., Patch D., Burroughs AK. Systematic review: the model for end-stage liver disease should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Dec;22(11-12):1079-89.
- Choudhury D., Ahmed Z., Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Feb;2(2):80-91.
- Christensson A., Savage C., Sjoberg DD., Cronin AM., O'Brien MF., Lowrance W., et al. Association of cancer with moderately impaired renal function at baseline in a large, representative, population-based cohort followed for up to 30 years. *Int J Cancer*. 2013 Sep 15;133(6):1452-8.
- Chu E., Allegra CJ. Chapter 6: Antifolates. In: Chabner BA., Longo DL. Editors. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott-Raven Publishers 1996. p109-148.
- Chu X., Bleasby K., Chan GH., Nunes I., Evers R. The Complexities of Interpreting Reversible Elevated Serum Creatinine Levels in Drug Development: Does a Correlation with Inhibition of Renal Transporters Exist? *Drug Metab Dispos*. 2016 Sep 44(9):1498–509.
- Ciarimboli G., Ludwig T., Lang D., Pavenstädt H., Koespsell H., Piechota HJ. et al Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter 2. *Am J Pathol*. 2005 Dec;167(6):1477-84.
- Ciarimboli G., Holle SK., Vollenbröcker B., Hagos Y., Reuter S. Burckhardt G., et al. New clues for nephrotoxicity induced by ifosfamide: Preferential renal uptake via the human organic cation transporter 2. *Mol Pharm*. 2011 Feb 7;8(1):270-9.
- Cirillo M. Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Sep;20(9):1791-8.
- Clarke SJ., Rivory LP. Clinical Pharmacokinetics of Docetaxel. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Feb; 36 (2):99-114.

- Cohen M., Mould D., Roy A., Mandava M., Pfister M. A population pharmacokinetic analysis of ixabepilone in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26, no. 15_suppl (May 20, 2008) 2521-2521. [Internet] [Published online May, 2008]. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.2521.
- Coresh J., Selvin E., Stevens LA., Manzi J., Kusek JW., Eggers P., et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007 Nov 7;298 (17):2038–47.
- Coresh J., Toto RD., Kirk KA., Whelton PK., Massry S., Jones C., et al. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis*. 1998 Jul;32(1):32-42.
- Coresh J., Stevens L., Levey AS. Chronic kidney disease is common: What do we do next? *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1122-5.
- Cortazar FB., Marrone KA., Troxell ML., Ralton KM., Hoening MP., Brahmer JR., et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016 Sep;90(3):638-47.
- Creemers GJ., Lund B., Verweij J. Topoisomerase I inhibitors: topotecan and irinotecan. *Cancer Treat Rev* 1994 Jan;20(1):73-96.
- Cockcroft DW., Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Crotty B., Watson KJ., Desmond PV., Mashford ML., Wood LJ. Colman J. et al. Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(5):501-6.
- Csonka D., Hazell K., Waldron E., Lorenzo S., Duval V. Trandafir L. et al. Phase-1, Open-Label, Single Dose Study of the Pharmacokinetics of Buparlisib in Subjects With Mild to Severe Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol*. 2016 Mar;56(3):316-23.
- Cutting HO. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone secondary to vincristine therapy. *Am J Med*. 1971 Aug;51(2):269–71.
- Czock D., Bertsche T., Haefeli WE. Drug dose adjustments in patients with renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2009 Nov;54(5):983-4.
- Czock D., Keller F., Heringa M., Rasche FM. Raloxifene pharmacokinetics in males with normal and impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;59(4):479-82.
- Daly AK. Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(1):13-31.
- Daniel H., Rubio-Aliaga I. An update on renal peptide transporters. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003 May;284(5):F885-92.
- Danila D., Morris MJ., de Bono JS., Ryan CJ., Denmeade SR., Smith MR., et al. Phase II Multicenter Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone Therapy in Patients With Docetaxel-Treated Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1496-501.
- Darshan MS., Loffus MS., Thadani-Mulero M., Levy BP., Escuin D., Zhou XK., et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical response in metastatic prostate cancer. *Cancer Res*. 2011 Sep 15;71(18):6019-29.

de Bono JS., Oudard S., Ozquroglu M., Hansen S., Machiels JP., Kocak I., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

de Bono JS., Hardy-Bessard AC., Kim CS., Geczi L., Ford D., Mourey L., et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m² (C20) versus 25 mg/m² (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15_suppl (May 20; 2016) 5008-5008. [Internet] [Published online May, 2016]. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5008.

Degre D., Bougeois N., Boon N., Le Moine O., Louis H., Donckier V., et al. Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child– Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transpl Int*. 2004 Jan;17(1):31-8.

Del Campo JM., Roszak A., Bidzinski M., Ciuleanu TE., Hogberg T., Wojtukiewicz MZ., et al. Phase II randomized study of trabectedin given as two different every 3 weeks dose schedules (1.5 mg/m² 24 hor 1.3 mg/m² 3 h) to patients with relapsed, platinum sensitive, advanced ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2009 Nov;20(11):1794-802.

Delaloge S., Llombart A., Di Palma M., Tourani JM., Tuepin F., Ni L., et al. Gemcitabine in patients with solid tumors and renal impairment: a pharmacokinetic phase I study. *Am J Clin Oncol*. 2004 Jun;27(3):289-93.

Delcò F., Tchambaz L., Schlienger R., Drewe J., Krähenbühl S. Dose Adjustment in Patients with Liver Disease. *Drug Saf*. 2005;28(6):529-45.

Demetri GD., Chawla SP., von Mehren M., Ritch P., Baker LH., Blay JY., et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase ii study of two different schedules. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4188-96.

Demetri GD., von Mehren M., Jones RL., Hensley ML., Schuetz SM., Staddon A., et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 16;34(8):786-93.

Desai NM., Mange KC., Crawford MD., Abt PL., Frank AM., Markmann JW., et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*. 2004 Jan 15;77(1):99-106.

Deutz NE., Safar A., Schutzler S., Memelink R., Ferrando A., Spencer H., et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr*. 2011 Dec;30(6):759–68.

De Vita VT, Carbone PP, Owens AH Jr, Gold GL, Krant MJ, Edmonson J. Clinical trials with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, NSC-409962. *Cancer Res*. 1965 Dec; 25(11):1876–81.

Devriese LA., Witteveen PO., Marchett S., Mergui-Roelvink M., Reyderman L., Wanders J., et al Pharmacokinetics of eribulin mesylate in patients with solid tumors and hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Dec;70(6):823-32.

Dharnidharka VR., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Aug;40(2): 221-6.

Diéras V., Lortholary A., Laurence V., Delva R., Girre V., Livartowski A., et al. Cabazitaxel in patients with advanced solid tumours: Results of a Phase I and pharmacokinetic study. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(1):25-34.

- D'Incalci M., Rossi C., Zucchetti M., Urso R., Cavalli F., Mangioni C., et al. Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic function. *Cancer Res.* 1986 May; 46(5):2566-71.
- D'Incalci M., Erba E., Damia G., Galliera E., Carrassa L., Marchini S., et al. Unique features of the mode of action of et-743. *Oncologist.* 2002;7(3):210-6.
- D'Incalci M., Galmarini CM. A Review of Trabectedin (ET-743): A Unique Mechanism of Action. *Mol Cancer Ther.* 2010 Aug;9(8):2157-63.
- Dietrich A., Chubanov V., Gudermann T. Renal TRPathies. *JASN.* 2010 May;21(5):736-44.
- Dobbs NA., Twelves CJ. Anthracycline doses in patients with liver dysfunction: do UK oncologists follow current recommendations? *Br J Cancer.* 1998 Apr;77(7):1145-8.
- Dobbs NA., Twelves CJ., Gregory W., Cruckshanka C., Richards MA., Rubens RD. Epirubicin in patients with liver dysfunction: development and evaluation of a novel dose modification scheme. *Eur J Cancer.* 2003 Mar;39(5):580-6.
- Dogan E., Izmirlı M., Ceylan K., Erkoç R., Sayarlioglu H., Beğenik H., et al. Incidence of renal insufficiency in cancer patients. *Adv Ther.* 2005 Jul-Aug;22(4):357-62.
- Donald S., Verschoyle RD., Edwards R., Judah DJ., Daviers R., Riley J., et al. Hepatobiliary damage and changes in hepatic gene expression caused by the antitumor drug ecteinascidin-743 (et- 743) in the female rat. *Cancer Res.* 2002 Aug 1;62(15):4256-62.
- Donald S., Verschoyle RD., Greaves P., Gant TW., Colombo T., Zaffaroni M., et al. Complete protection by high-dose dexamethasone against the hepatotoxicity of the novel antitumor drug Yondelis (ET-743) in the rat. *Cancer Res.* 2003 Sep 15;63(18):5902-8.
- Donald S, Verschoyle RD., Greaves P., Orr S., Jimeno J., Gescher AJ. Comparison of four modulators of drug metabolism as protectants against the hepatotoxicity of the novel antitumor drug yondelis (ET-743) in the female rat and in hepatocytes in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004 Apr;53(4):305-12.
- Donelli MG., Zucchetti M., Munzone E., D'Incalci M., Crosignani A. Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function. *Eur J Cancer.* 1998;34(1):33-46.
- Doria MI Jr, Shepard KV., Levin B., Riddell RH. Liver pathology following hepatic arterial infusion chemotherapy. Hepatic toxicity with FUDR. *Cancer* 1986 Aug 15;58(4):855-61.
- Doroshov JH., Synold TW., Gandata D., Mani S., Remick SC., Mulkerin D., et al. Pharmacology of Oxaliplatin in Solid Tumor Patients With Hepatic Dysfunction: A Preliminary Report of the National Cancer Institute Working Group. *Semin Oncol.* 2003 Aug;30(4 Suppl 15):14-9.
- Dowling TC., Briglia AE., Fink JC., Hanes DS., Light PD., Stackiewicz L., et al. Characterization of hepatic cytochrome P4503A activity in patients with end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 May;73(5):427-34.
- Dreisbach AW., Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition. *Semin Dial.* Jan-Feb 2003;16(1):45-50.
- Dreisbach AW., Lertora JJ. et al. The Effect of Chronic Renal Failure on Drug Metabolism and Transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008 Aug;4(8):1065-74.
- Ducharme MP. Chapter 7: Drug elimination, Clearance and renal Clearance. In: Shargel L., Yu BCA., editors. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics.* Seventh ed. U.S.A.: Mc Graw Hill Education; 2016. p 149-75.

Dunn W., Jamil LH., Brown LS., Wiesner RH., Kim WR., Menon KV., et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005 Feb;41(2):353-8.

Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.

Duran GE., Derdau V., Weitz D., Philippe N., Blankenstein J., Atzrodt J., et al. Cabazitaxel is more active than first-generation taxanes in *ABCB1(+)* cell lines due to its reduced affinity for P-glycoprotein. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Jun; 81(6):1095–1103.

Duran GE., Wang YC., Francisco EB., Rose JC., Martinez FJ., Collier J., et al. Mechanisms of Resistance to Cabazitaxel. *Mol Cancer Ther*. 2015 Jan; 14(1) 193-201.

Einhorn M., Davidsohn I. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *JAMA*. 1964 Jun 1;188:802-6.

Eisenberger M., Hardy-Bessard AC., Kim CS., Géczi L., Ford D., Mourey L., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3198-3206.

Elbekai RH., Korashy HM., El-Kadi OS. The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolising enzymes. *Curr Drug Metab*. 2004 Apr;5(2):157-67.

Elston AC., Bayliss MK., Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism. *Br J Anaesth*. 1993 Aug;71(2):282-90.

Engel G., Hofmann U., Heidemann H., Cosme J., Eichelbaum M. Antipyrine as a probe for human oxidative metabolism: identification of the cytochrome P50 enzymes catalyzing 4- hydroxyantipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine, and norantipyrine formation. *Clin Pharmacol Ther*. 1996 Jun;59(6):613–23.

Erba E., Bergamaschi D., Bassano L., Damia G., Ronzoni S., Faircloth GT., et al. Ecteinascidin-743 (ET-743), a natural marine compound, with a unique mechanism of action. *Eur J Cancer*. 2001 Jan;37(1):97-105.

Eremina V., Jefferson JA., Kowalewska J., Hochster H., Hass M., Weisstuch J., et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13;358(11):1129-36.

Eriksen BO., Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(2):375-82.

European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. [Internet]. EMA/CHMP/83874/2014. 17 December 2015 [cited 2016, Feb 2]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf.

European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. [Internet]. EMA. CPMP/EWP/2339/02. London, 17 February 2005. [cited 2005, Feb 17]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function_en.pdf.

European Medicines Agency. Science Medicine Health. EU. Lymparza: EPAR-Product information. Annex I Summary of product characteristics. [Internet]. EMEA/H/C/003726-II/0033[cited 09/01/2015; updated 6/10/2020]. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_en.pdf.

European Agency Medicines. Science Medicine Health. EU. Zydelig; EPAR-Product information. Annex I Summary of product characteristics. [Internet]. EMEA/H/C/003843 - II/0047 [cited 14/10/2014; updated 10/01/2020]. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_en.pdf.

European Agency Medicines. Science Medicine Health. EU. Yondelis. EPAR-Product information. Annex I Summary of product characteristics. [Internet]. EMEA/H/C/000773 - II/0058 [cited 07/07/2009, updated 9/10/2020]. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_en.pdf.

European Agency Medicines. Science Medicine Health. EU. Jevtana. Jevtana: EPAR-Product information. Annex I Summary of product characteristics. [Internet]. EMEA/H/C/002018 - N/0041 [cited 5/04/2011, updated 09/10/2019]. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jevtana-epar-product-information_en.pdf.

European Agency Medicines. Science Medicine Health. EU. Kadcyła: EPAR-Product information. Annex I Summary of product characteristics. [Internet]. EMEA/H/C/002389 - II/0045 [cited 19/12/2003, updated 20/01/2020]. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_en.pdf.

European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J Hepatol. 2012; 57(2):399-420.

Evans LT., Kim WR., Poterucha JJ., Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology. 2003 Apr;37(4):897-901.

Faybik P., Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. Transplant Proc. 2006 Apr;38(3):801-2.

FDA U.S Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. Jevtana® (cabazitaxel) for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2010. [Internet]. FDA U.S.; 2017 [cited 2015 Sep 14]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/201023s019lbl.pdf.

FDA U.S. Food & Drug Administration. Highlights of prescribing Information. YONDELIS (Trabectedin) for injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2015. [Internet]. FDA U.S.; 2017 [cited 2017 May 9]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022065s000_LBL.pdf.

FDA U.S Food & Drug Administration. Drug Approval package. Highlights of prescribing information. Ixempra® (ixabepilone) injection. Approval date: 10/16/2007. [Internet]. FDA U.S.; 2008 [cited 2008, March 24]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022065s000_LBL.pdf.

FDA U.S Food & Drug Administration. Drug Approval package. Highlights of prescribing information. Zydelig® (idelalisib) tablets for oral use. Initial U.S. Approval: 2014. [Internet]. FDA U.S; 2014 [cited 2014, July]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206545lbl.pdf.

FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) September 2020 Clinical Pharmacology. [Internet]. FDA U.S.; 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm204959.pdf>.

FDA U.S. Food & Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) May 2003 Clinical Pharmacology. [Internet]. FDA U.S.; 2003 [cited 8/24/2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71311/download>.

Fernandez-Esparrach G., Sanchez-Fuevo A., Ginès P., Uriz J., Quintó L., Ventura PJ., et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol*. 2001 Jan;34(1):46-52.

Ferron GM., Dai Y., Semiond D. Population pharmacokinetics of cabazitaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Mar;71(3):681-92.

Fetterly G., Owen JS., Stuyckens K., Passarell JA., Zannikos P., Soto-Matos A., et al. Semi-mechanistic pharmacokinetic and pharmacodynamic model for hepatoprotective effect of dexamethasone on transient transaminitis after trabectedin (ET-743) treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Jun;62(1):135-47.

Field KM., Dow C., Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol*. 2008 Nov;9(11):1092-101.

Figg WD., Dukes GE., Lesesne HR., Carson SW., Songer SS., Pritchard JF., et al. Comparison of quantitative methods to assess hepatic function: Pugh's classification, indocyanine green, antipyrine, and dextromethorphan. *Pharmacotherapy*. Nov-Dec 1995;15(6):693-700.

Finkel KW., Foringer JR. Renal disease in patients with cancer. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Dec; 3(12):669-78.

Fisher B., Keenan AM., Garra BS., Steinberg SM., White DE., DiBisceglie AM., et al. Interleukin-2 induces profound reversible cholestasis: a detailed analysis in treated cancer patients. *J Clin Oncol*. 1989 Dec;7(12):1852-62.

Forman LM., Lucey MR. Predicting the Prognosis of Chronic Liver Disease: An Evolution From Child to MELD. Mayo End-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):473-5.

Forouzesh B., Hidalgo M., Chu Q., Mita M., Schwartz G., Jimeno J., et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Trabectedin as a 1- or 3-hour Infusion Weekly in Patients with Advanced Solid Malignancies. *Clin Cancer Res*. 2009 May 15;15(10):3591-9.

Fox CS, Larson MG., Leip EP., Culeton B., Wilson PW., Levy D. Predictors of new onset kidney disease in a community-based population *JAMA*. 2004 Feb 18;291(7):844-50.

Friedman HS., Averbuch SD., Kurtzberg J. Chapter 13: Nonclassic alkylating agents. In: Chabner BA., Longo DL. Editors. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott- Raven Publishers 1996. p 333-56.

Frye RF., Zgheib NK., Matzke GR., Chaves-Gnecco D., Rabinovitz M., Shaikh OS., et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Sep; 80(3):235-45.

Fumoleau P., Trigo JM., Isambert N., Sémioud D., Gupta S., Campone M. Phase I dose-finding study of cabazitaxel administered weekly in patients with advanced solid tumours. *BMC Cancer*. 2013 Oct 7;13:460.

- Fung E., Anand S., Bhalla V. Pemetrexed-Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Am J Kidney Dis.* 2016 Oct; 68(4):628–632.
- Furlan V., Demirdjian S., Bourdon O., Magdalou J., Taburet AM. Glucuronidation of drugs by hepatic microsomes derived from healthy and cirrhotic human livers. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 May;289(2):1169-75.
- Gabrielsson J., Weiner D. Non-compartmental Analysis. In: Reisfeld B., Mayeno A. editors. *Computational Toxicology. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, vol 929. Humana Press, Totowa, NJ; 2012. P 377-389.
- Gambacorti-Passerini C., Zucchetti M., Russo D., Frapolli R., Verga M., Bungaro S., et al. Alpha 1 Acid Glycoprotein Binds to Imatinib (STI571) and Substantially Alters Its Pharmacokinetics in Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Clin Cancer Res.* 2003 Feb;9(2):625-32.
- Gansevoort RT., Correa-Rotter R., Hemmelgarn BR., Jafar TH., Heerspink HJ., Mann JF., et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013 Jul 27;382(9889):339-52.
- Garcia P., Braguer D., Carles G., el Khyari S., Barra Y., de Ines C., et al. Comparative effects of taxol and Taxotere on two different human carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;34(4):335–43.
- García-Carbonero R. Supko JG., Maki RG., Manol J., Ryan DP., Harmon D., et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: Multicenter Phase II and Pharmacokinetic Study. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23 (24):5484-92.
- Garcia-Carbonero R., Supko JG., Manola J., Seiden MV., Harmon D., Ryan DP., et al. Phase II and Pharmacokinetic Study of Ecteinascidin 743 in Patients With Progressive Sarcomas of Soft Tissues Refractory to Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 15; 22(8):1480-90.
- Gaspari F., Perico N., Matalone M., Signorini O., Azzollini N., Mister M., et al. Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Feb;9(2):310-3.
- Gasperi A., Mazza E., Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol.* 2016 March 8;8(7):355-67.
- George J., Murray M., Byth K. Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology.* 1995 Jan;21(1):120–8.
- George J., Liddle C., Murray M., Byth K., Farrell GC. Pre-translational regulation of cytochrome P450 genes is responsible for disease specific changes of individual P450 enzymes among patients with cirrhosis. *Biochem Pharmacol.* 1995 Mar 30;49(7):873-81.
- Germano G., Frapolli R., Simone M., Tavecchio M., Erba E., Pesce S., et al. Antitumor and Anti-inflammatory Effects of Trabectedin on Human Myxoid Liposarcoma Cells. *Cancer Res.* 2010 Mar 15;70(6);2235-44.
- Germano G., Frapoli R., Belgiovine C., Anselmo A., Pesce S., Liguori M., et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer Cell.* 2013 Feb 11;23(2):249–62.
- Giannakos G., Papanicolau X., Trafalis D., Michaelidis I., Maragaritis G., Christofilakis C. Stauffer's syndrome variant associated with renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2005 Aug;12(8):757–9.
- Giannini E., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ.* 2005 Feb 1;172(3):367-79.

- Gibbons J, Egorin MJ, Ramanathan RK, Fu P, Mulkerin DL, Shibata S, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Imatinib Mesylate in Patients with Advanced Malignancies and Varying Degrees of Renal Dysfunction: A Study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):570-6.
- Gibson G, Skett P, editor. Chapter 6: Pharmacological and toxicological aspects of drug metabolism. *Introduction to Drug metabolism*. Third Ed. UK. Nelson Thornes Publishers; 2001. p171-202.
- Glezerman IG, Pietanza MC, Miller V, Seshan SV. Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *Am J Kidney Dis*. 2011 Nov; 58(5):817-20.
- Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology*. Mar-Apr 1988;8(2):222-7.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23; 351(13):1296-305.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22; 386(9995):743-800.
- Gross AS, McLachlan AJ, Minns I, Beal JB, Tett SE. Simultaneous administration of a cocktail of markers to measure renal drug elimination pathways: absence of a pharmacokinetic interaction between Fluconazole and sinistrin, p-aminohippuric acid and pindolol. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jun;51(6):547-55.
- Grosso F, Dileo P, Sanfilippo R, Stacchiotti S, Bertulli R, Piovesan C, et al. Steroid premedication markedly reduces liver and bone marrow toxicity of trabectedin in advanced sarcoma. *Eur J Cancer*. 2006 Jul;42(10):1484-90.
- Grubb AO. Cystatin C properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem*. 2000;35:63-99.
- Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem*. 2014 Jul;60(7):974-86.
- Guan Y, Sakai R, Rinehart KL, Wang AH. Molecular and crystal structures of ecteinascidins: potent antitumor compounds from the Caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata*. *J Biomol Struct Dyn*. 1993 Apr;10(5):793-818.
- Guévin C, Michaud J, Naud J, Leblond FA, Pichette V. Down-regulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure: the role of uremic mediators. *Br J Pharmacol*. 2002 Dec;137(7):1039-46.
- Grosso F, Dileo P, Sanfilippo R, Stacchiotti S, Bertulli R, Piovesan C, et al. Steroid premedication markedly reduces liver and bone marrow toxicity of trabectedin in advanced sarcoma. *Eur J Cancer*. 2006 Jul;42(19):1484-90.
- Han S, Kim K, Thakkar N, Kim D, Lee W. Role of hypoxia inducible factor-1a in the regulation of the cancer-specific variant of organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3), in colon and pancreatic cancer. *Biochem Pharmacol*. 2013 Sep 15;86(6):816-23.
- Hande KR, Garrow GC. Chapter 9: Purine antimetabolites. In: Chabner BA, Longo DL, Editors. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott- Raven Publishers 1996. p 235-52.
- Harrison H, Middleton HM, Crosby JH, Dasher Jr. MN. Fulminant hepatic failure: An unusual presentation of metastatic liver disease. *Gastroenterology*. 1981 Apr;80(4):820-5.

- Hasselström J., Eriksson S., Persson A., Rane A., Svensson JO, Säwe J. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol*. 1990 Mar;29(3):289-97.
- Hartmann IJ., Groeneweg M., Quero JC., Beijeman SJ., de Man RA., Hop WC., et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):2029-34.
- Haubitz, M., Bohnenstengel, F., Brunkhorst, R., Schwab, M., Hofmann, U. & Busse, D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002 Apr;61(4):1495-501.
- Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017 Mar;66(3):541-553.
- Hildebrand M., Hellstern A., Hümpel M. Hellenbrecht D., Saller R. Plasma levels and urinary excretion of lormetazepam in patients with liver cirrhosis and in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1990 Jan-Mar;15(1):19-26.
- Hill NR., Fatoba ST., Oke JL., Hirst JA., O'Callagan CA., Lasserson DS., et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos one*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
- Hill JM., Loeb E., MacLellan A, Hill NO., Khan A, King JJ. Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep*. May-Jun 1975;59(3):647-59.
- Hilton R. Defining acute renal failure. *CMAJ*. 2011 Jul 12;183(10):1167-9.
- Ho C., Davis J., Anderson F., Bebb G., Murray N. Side effects related to cancer treatment: case 1. Hepatitis following treatment with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8531-3.
- Hohn D., Melnick J., Stagg R., Altman D., Friedman M., Ignoffo R., et al. Biliary sclerosis in patients receiving hepatic arterial infusions of floxuridine. *J Clin Oncol*. 1985 Jan;3(1):98-102.
- Hon YY. Chapter 24: Dose adjustment in renal and hepatic disease. In: Shargel L., Yu BCA., editors. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. Seventh ed. U.S.A.: Mc Graw Hill Education; 2016. p 775-886.
- Hope VD., Eramova I., Capurro D., Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect*. 2014 Feb;142 (2):270-86.
- Hoyumpa AM., Schenker S. Is glucuronidation truly preserved in patients with liver disease? *Hepatology*. 1991 Apr;13(4):786-95.
- Humphreys BD., Siffer RJ., Magee CC. Renal Failure Associated with Cancer and Its Treatment: an Update. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan;16(1):151-61.
- Hung DY., Chang P., Cheung K., McWhinney B., Masci PP. Weiss M., et al. Cationic drug pharmacokinetics in diseased livers determined by fibrosis index, hepatic protein content, microsomal activity, and nature of drug. *Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jun;301(3):1079-87.
- Ibrahim H., Mondress M., Tello A., Fan Y., Koopmeiners J., Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the Modification of Diet in Renal Disease formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Apr;16(4):1051-60.
- International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory. [Online]. 2018. Disponible en: https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphicisotype?type=0&type_sex=0&mode=population&sex=0&populations=900&cancers=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&single_unit=500000&print=0.

Iorga A., Dara L., Kaplowitz N. A Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017 May 9, 18 (5). pii: E1018.

Isambert N., Delord JP., Tourani JM., Fumoleau P., Ravaud A., Pinel MC., et al. How to manage intravenous vinflunine in cancer patients with renal impairment results of a pharmacokinetic and tolerability phase I study. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Mar;77(3):498-508

Israili ZH., Dayton PG. Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs. *Drug Met Rev.* 2001 May;33(2):161-235.

Izzedine H., Escudier B., Rouvier P., Gueutin V., Varga A. Bahleda R., et al. Acute tubular necrosis associated with mTOR inhibitor therapy: a real entity biopsy proven. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2421-5.

Izzedine H, El-Fekih RK, Perazella MA. The renal effects of ALK inhibitors. *Invest New Drugs.* 2016 Oct;34(5):643-9.

Izzedine H., Gueutin V., Gharbi C., Mateus C., Robert C., Routier E., et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest New Drugs.* 2014 Aug; 32(4):769-3.

Janssen-Heijnen ML, Maas HA, Houteman S, Lemmens VE, Rutten HJ, Coeberg JW. Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. *Eur J Cancer.* 2007 Oct;43(15):2179-93.

Janus N., Launay-Vacher V., Byloos E., Machiels JP., Duck L. Kerger J., et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer.* 2010 Dec 7;103(12):1815-21.

Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., Li Z., Naicker S., Plattner B., et al. Chronic renal disease: Global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):260-72.

Jin F., Robeson M., Zhou H., Hisoire G., Ramanathan S. The Pharmacokinetics and Safety of Idelalisib in Subjects With Moderate or Severe Hepatic Impairment: *J Clin Pharmacol.* 2015 Aug; 55(8):944-52.

Joel SP., Shah R., Clark PI., Slevin ML. Predicting etoposide toxicity: Relationship to organ function and protein binding. *J Clin Oncol.* 1996 Jan;14(1):257-67.

Judson I., Maughan T., Beale P., Primrose J., Hoskin P., Hanwell J., et al Effects of impaired renal function on the pharmacokinetics of raltitrexed (Tomudex ZDI 694). *Br J Cancer.* 1998 Nov;78(9):1188-93.

Juma FD. Effect of liver failure on the pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;26(5):591-3.

Juma FD., Rogers HJ., Trounce JR. Pharmacokinetics of cyclophosphamide and alkylating activity in man after intravenous and oral administration. *Br J Clin Pharmacol.* 1979 Sep;8(3):209-17.

Kalliokoski A., Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol.* 2009 Oct;158(3):693-705.

Kamath PS., Wiesner RH., Malinchoc M., Kremers W., Therneau TM., Kosberg CL., et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 Feb;33(2):464–70.

Kamath PS. and Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology.* 2007 Mar; 45(3):797-805.

Kartner N., Riordan JR., Ling V. Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science.* 1983 Sep;221(4617):1285-8.

Kathawala RJ., Wang YJ., Shukla S., Zhang YK., Algahtani S., Kaddoumi A., et al. ATP-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1) and subfamily C member 10 (ABCC10) are not primary resistance factors for cabazitaxel. *Chin J Cancer*. 2015 Mar 5;34(3):115-20.

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of International Society of Nephrology*. *Kidney International supplements* 2013 January; 3(1): p 1-150. Disponible en: [https://www.kisupplements.org/issue/S2157-1716\(13\)X3100-4](https://www.kisupplements.org/issue/S2157-1716(13)X3100-4)

Kelly KR., Gabrail N., Weitman S., Sarantopoulos J., Olszanski AJ., Edenfield W., et al. Phase 1 study evaluating the safety and pharmacokinetics of pralatrexate in relapsed/refractory advanced solid tumors and lymphoma patients with mild, moderate, and severe renal impairment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Nov;78(5):929-939.

Kenneth R. Hande KR., Garrow GC. Chapter 9: Purine antimetabolites. In: Chabner BA., Longo DL. Editors. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott- Raven Publishers 1996. p 232-61.

Kim WR., Lake JR., Smith JM., Skeans MA., Schladt DP., Edwards EB., et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2017;17 Suppl 1:174-251.

Kimura H., Takeda M., Narikawa S., Enomoto A., Ichida K., Endou H. Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal transport of prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Apr; 301(1):293-8.

Kluetz P., Ning YM., Maher VE., Zhang L., Tang S., Ghosh D., et al. Abiraterone Acetate in Combination with Prednisone for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary. *Clin Cancer Res*. 2013 Dec 15;19(24):6550-6.

Koepell H., Lips K., Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm Res*. 2007 Jul;24(7):1227-51.

Koler RD., Forsgren AL. Hepatotoxicity due to chlorambucil: report of a case. *J Am Med Assoc* 1958; 167(3):316-7.

Koopman MG., Koomen GCM., Krediet RT., Moor EAM., Hoek FJ., Arisz. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)*. 1989 Jul;77(1):105-11.

Kort A., Hillebrand MJX., Cirkel GA., Voest EE., Schinkel AH., Rosing H., et al. Quantification of cabazitaxel, its metabolite docetaxel and the determination of the demethylated metabolites RPR112698 and RPR123142 as docetaxel equivalents in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013 Apr 15; 925:117-23.

Kramer W., Wess G., Schubert G., Bickel M., Girbig F., Gutjahr U., et al. Liver-specific drug targeting by coupling to bile acids. *J Biol Chem*. 1992 Sep 15;267(26):18598-604.

Krasner CN., McMeekin DS., Chan S., Braly PS., Renshaw FG., Kaye S., et al. A Phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens. *Br J Cancer*. 2007 Dec 17;97(12):1618-24.

Krauwinkel W., Noukens J., van Dijk J., Popa S., Outas T., de Vries M., et al. A comparison of the pharmacokinetics and safety of enzalutamide in subjects with hepatic impairment and matched healthy subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Jun;42(3):268-275.

Kulanthaivel P., Mahadevan D., Turner PK., Royalty J., Teck Ng W., Yi P., et al. Pharmacokinetic Drug Interactions Between Abemaciclib and CYP3A Inducers and Inhibitors. *Cancer Res*. 2016; 76 (14 suppl) Abstract nr CT153; DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-CT153. [Internet]. [Published online July 2016]. Disponible en: https://cancerres.aacrjournals.org/content/76/14_Supplement/CT153.

- Kullak-Ublick GA., Beuers U., Paumgartner G. Molecular and functional characterization of bile acid transport in human hepatoblastoma Hep G2 cells. *Hepatology*. 1996 May;23(5):1053-60.
- Kumasaka R., Nakamura N., Shirato K., Osawa H., Takanashi S., Hasegawa Y., et al Side effects of the therapy: case 1. Nephrotic syndrome associated with gefitinib therapy. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2504–5.
- Lam YWF., Banerji S., Hatfield C., Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Jan;32(1):30-57.
- Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J*. 2014 Feb;7(1):11-22.
- Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002 May;48(5):699-707.
- Lau L, Supko JG., Blaney S., Hershon L., Seibel N., Krailo M., et al. A Phase I and Pharmacokinetic Study of Ecteinascidin-743 (Yondelis) in Children with Refractory Solid Tumors. A Children's Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2005 Jan 15;11(2 Pt 1):672-7.
- Launay-Vacher V., Izzedine H., Rey JB., Rixe O., Chapalain S., Nourdine S., Paci A., Bourget P., Deray G. et al. Incidence of renal insufficiency in cancer patients and evaluation of information available on the use of anticancer drugs in renally impaired patients. *Med Sci Monit*. 2004 May;10(5):CR209-12. Epub 2004 Apr 28.
- Launay-Vacher V., Oudard S., Janus N., Gligorov J., Pourrat X., Rixe O., et al. Prevalence of Renal Insufficiency in Cancer Patients and Implications for Anticancer Drug Management. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1376-84.
- Launay-Vacher V., Gligorov J., Le Tourneau C., Janus N., Spano JP., Ray-Coquard I., et al. Prevalence of renal insufficiency in breast cancer patients and related pharmacological issues. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec;124(3):745-53.
- Laverdiere C., Kolb EA., Supko JG., Gorlick R., Meyers PA., Maki RG., et al. Phase II Study of Ecteinascidin 743 in Heavily Pretreated Patients with Recurrent Osteosarcoma. *Cancer*. 2003 Aug 15;98(4):832-40.
- Lazaurus HM., Herzio RH., Graham-Pole J., Wolf SN., Phillips GL., Strandjord S., et al. Intensive melphalan chemotherapy and cryopreserved autologous bone marrow transplantation for the treatment of refractory cancer. *J Clin Oncol*. 1983; Jun 1(6):359-67.
- Le Cesne A., Blay JY., Judson I., Van Oosterom A., Verweij J., Radford J., et al. Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trial. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):576-84.
- Le Cesne A., Yovine A., Blay JY., Delaloge S., Maki RG., Misset JL., et al. A retrospective pooled analysis of trabectedin safety in 1,132 patients with solid tumors treated in phase ii clinical trials. *Invest New Drugs*. 2012 Jun;30(3):1193-202.
- Le Couteur DG., Fraser R., Hilmer S., Rivory LP., McLean AJ. The hepatic sinusoid in aging and cirrhosis: effects on hepatic substrate disposition and drug clearance. *Clin Pharmacokinet*. 2005 44(2):187-200.
- Leblond FA., Giroux L., Vileneuve JP., Pichette V. Decreased in vivo metabolism of drugs in chronic renal failure. *Drug Metab Disp*. 2000 Nov;28(11):1317-20.
- Leblond F., Guévin C., Demers C., Pellerin I., Gascon-Barré M., Pichette V. Downregulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2001Feb;12(2):326-32.
- Leblond FA., Petrucci M., Dubé P., Bernier G., Bonnardeaux A., Pichette V. Downregulation of intestinal cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jun;13(6):1579-85.

- Lee W., Kim B. Transporters and renal elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:137-66.
- Lee D.S.H. One-compartment open model: intravenous bolus administration. Leon Shargel & Andrew B.C. YU *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* 7th Ed 2016 Chapter 4 pages 75-96.
- Lepist E., Zhang X., Hao J., Huang J., Kosaka A., Birkus G., et al. Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):350-7.
- Levey AS., Greene T., Schluchter MD., Cleary PA., Teschan PE., Lorenz RA., et al. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials: Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol.* 1993 Nov; 4(5):1159-71.
- Levey AS., Bosch JP., Lewis JB., Greene T., Rogers N., Roth D. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
- Levey AS., Greene T., Kusek JW., Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:155A (abstract). [Online]. [Published 2020]. Disponible en: https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/658418.
- Levey AS., Coresh J., Green T., Stevens LA., Zhang YL., Hendriksen S., et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Int Med.* 2006 Aug 15;145(4):247-54.
- Levey AS., Stevens LA., Schmid CH., Zhang YL., Castro AF 3rd., Feldman HI. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12.
- Levey AS., Tighiouart H., Simon AL., Inker LA. Comparing Newer GFR Estimating Equations Using Creatinine and Cystatin C to the CKD-E PI Equations in Adults Research. *Am J Kidney Dis.* 2017 Oct;70(4):587-589.
- Levy M., Caraco Y., Geisslinger G. Drug acetylation in liver disease. *Clin Pharmacokinet.* 1998 Mar;34(3):219-26.
- Li C., Agarwal P., Gibiansky E., Jin JY., Dent S., Gonçalves A., et al. A Phase I Pharmacokinetic Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer and Normal or Reduced Hepatic Function. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Sep;56(9):1069-1080.
- Libra A., Ferneti C., Lorusso V., Visigalli M., Anelli PL., Staud F. et al. Molecular determinants in the transport of a bile acid-derived diagnostic agent in tumoral and nontumoral cell lines of human liver. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Nov;319(2):809-17.
- Limdi JK., Hyde GM. Evaluation of abnormal liver tests. *Postgrad Med J.* 2003 Jun;79(932):307-12.
- Lin YS., Dowling AL., Quigley SD., Farin FM., Zhang J., Lamba J., et al. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol.* 2002 Jul;62(1):162-72.
- Liu L. Pang KS. The roles of transporters and enzymes in hepatic drug processing. *Drug Metab Disp.* 2005 Jan;33(1):1-9.
- Lo Russo P., Venkatakrishnan K., Ramanathan RK., Sarantopoulos J., Mulkerin D., Shibata SI., et al. Pharmacokinetics and Safety of Bortezomib in Patients with Advanced Malignancies and Varying Degrees of Liver Dysfunction: Phase 1 NCI Organ Dysfunction Working Group Study NCI-6432. *Clin Cancer Res.* 2012 May 15;18(10):2954-63.

Longheval G., Vereerstraeten P., Thiry P., Delhaye M., Moine O., Deviere J., et al. Predictive models of short- and long-term survival in patients with nonbiliary cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003 Mar;9(3):260-7.

Lopes de Campos-Ferraz. P., Andrade I., das Neves W., Hangai I., Robles Rodrigues Alves C., Herbert Lancha Jr A. An overview of amines as nutritional supplements to counteract cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(2):105-10.

Lowrance W., Ordoñez J., Udaltsova N., Russo P., Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Oct;25(10):2327-34.

Lu JF., Eppler SM., Wolf J., Hamilton M., Rakhit A., Bruno R., et al. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Aug 80(2):136-45.

Madan A., Jones BS., Bordoni R., Saleh MN., Jerome MS., Miley DK., et al. Phase II study of a novel taxane (Cabazitaxel-XRP 6258) in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Sep;78(3):509-15.

Mantovani A., Sozzani S., Locati M., Allavena P., Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002 Nov; 23(11):549-55.

Marbury T., Lawitz E., Stonerock R., Gonzalez M., Jiao J., Breeding J., et al. Single-Dose Pharmacokinetic Studies of Abiraterone Acetate in Men With Hepatic or Renal Impairment. *J Clin Pharmacol.* 2014 Jul;54(7):732-41.

Machiels JP., Staddon A., Herremans C., Keung C., Bernard A., Phelps C. et al. Impact of cytochrome P450 3A4 inducer and inhibitor on the pharmacokinetics of trabectedin in patients with advanced malignancies: open-label, multicenter studies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Oct;74(4):729-37.

Macdonald J.I., Wallace SM., Mahachai V., Verbeeck RK. Both phenolic and acyl glucuronidation pathways of diflunisal are impaired in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(5):471-4.

MacKichan JJ. Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE., editors. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 4th ed. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p 82-120.

McMeekin DS., Lisyanskaya A., Crispens M., Oza AM., Braly AM., Doering D., et al. Single-agent trabectedin as second-line therapy of persistent or recurrent endometrial cancer: Results of a multicenter phase II study. *Gynecol Oncol.* 2009 Aug;114(2):288-92.

Malinchoc M., Kamath PS., Gordon FD., Peine CJ., Rank J., ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):864-71.

Malik L., Mejia A., Weitman S. Eligibility of patients with renal impairment for Phase I trials: Time for a rethink? *Eur J Cancer.* 2014 Nov;50(17):2893-6.

Mahmood I., Green MD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the development of therapeutic proteins. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(4):331-47.

Manning EC., Belenko MI., Frauenhoffer EE., Ahsan N. Acute renal failure secondary to solid tumor renal metastases: Case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 1996 Feb;27(2):284-91.

Mansfield AS., Rudeck MA., Vulih D., Smith GL., Jo Harris P., Percy Ivy S. The effect of hepatic impairment on outcomes in phase 1 clinical trials in cancer subjects. *Clin Cancer Res.* 2016 Nov 15;22(22) 5472-5479.

- Mansour A., Watson W., Shayani V., Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997 Oct;122(4):730–5; discussion 735-6.
- Marcellin P., Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:2-6.
- Marcellin P., Pequignot F., Delarocque-Astagneau E., Zarski JP., Ganne N, Hillon P., et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol.* 2008 Feb;48(2):200-7.
- Markowitz GS., Appel GB., Fine PL., Fenves AZ., Loon NR., Jagannath S., et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001 Jun;12(6):1164-72.
- Markowitz GS., Fine PL., Stack JL., Kunis CL., Radharishnan J., Palecki W., et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int.* 2003 Jul;64(1):281-9.
- Marcellin P., de Bony F., Garret C., Altman C., Boige V., Castelnau C., et al. Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 May;51(5):410-4.
- Marosi C., Köller M. Challenge of cancer in the elderly ESMO Open 2016; 1:e000020. doi:10.1136/esmoopen-2015-000020.
- Martin-Liberal J, Judson I. Safety evaluation of trabectedin in treatment of soft-tissue sarcomas. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 Nov;12(6):905-11.
- Matzke GR, Comstock TJ. Influence of renal function and dialysis on drug disposition. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE., editors. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 4th ed. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p 187–212.
- Matzke GR., Zhanel GG., Guay DR. Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin. *Clin Pharmacokinet.* Jul-Aug 1986;11(4):257-82.
- Mazaleuskaya LL., Theken KN., Gong L., Thorn CF., FitzGerald GA., Altman RB., et al. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenet Genomics.* 2015 Feb;25(2):96-106.
- Mazoit JX., Sandouk P., Scherrmann JM., Roche A. Extrahepatic metabolism of morphine occurs in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Dec;48(6):613-8.
- McCune JS., Hawke RL., LeCluyse EL., Gilenwater HH., Hamilton G., Ritchie J., et al. In vivo and in vitro induction of human cytochrome P4503A4 by dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Oct; 68(4):356-66.
- McGurk KA., Brierley CH., Burchell B. Drug glucuronidation by human renal UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol.* 1998 Apr 1;55(7):1005-12.
- McLean AJ., Morgan DJ. Clinical pharmacokinetics in patients with liver disease. *Clin Pharmacokinet.* 1991 Jul;21(1):42-69.
- Mehta RL., Kellum JA., Shah S., Molitoris BA., Ronco C., Warnock DG., et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
- Merkel C., Bolognesi M., Sacerdoti D., Bombonato G., Bellini B., Bighin R., et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology.* 2000 Nov;32(5):930-4.

- Michaud J., Dubé P., Naud J., Leblond FA., Desbiens K., Bonnardeaux A., et al. Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P450. *Br J Pharmacol.* 2005 Apr;144(8):1067-77.
- Michaud J., Naud J., Chouinard J., Désy F., Leblond FA., Desbiens K., et al. Role of parathyroid hormone in the down-regulation of liver cytochrome P450 in chronic renal failure. *J A Soc Nephrol.* 2006 Nov;17(11):3041-8.
- Micuda S., Fuksa L., Mundlova L., Osterreicher J., Mokry J., Cermanova J., et al. Morphological and functional changes in p-glycoprotein during dexamethasone induced hepatomegaly. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Apr; 34(4):296-303.
- Miller AA., Murry DJ., Owzar K., Hollis DR., Lewis LD., Kindler HL. et al. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib for solid tumors in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60101. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3055-60.
- Mindikoglu AL., Regev A., Bejarano PA., Martinez EJ., Jeffers LJ., Schiff ER. Imatinib mesylate (gleevec) hepatotoxicity. *Dig Dis Sci.* 2007 Feb;52(2):598-601.
- Minuzzo M., Marchini S., Brogginini M., Faircloth G., D'Incalci M., Mantovani R. Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 June 6;97(12):6780-6784.
- Mita AC., Sweeney CJ., Baker SD., Goetz A., Hammond LA., Patnaik A. et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Pemetrexed Administered Every 3 Weeks to Advanced Cancer Patients With Normal and Impaired Renal Function. *J Clinical Oncol.* 2006 Feb 1;24(4):552-62.
- Mita AC., Denis LJ., Rowinsky EK., Debono JS., Goetz AD., Ochoa L., et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2009 Jan 15;15(2):723-30.
- Moertel CG., Fleming TR., Macdonald JS., Haller DG., Laurie JA. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 1993 Dec;11(12):2386-90.
- Molino G., Avagnina P., Belforte G., Bircher J. Assessment of the hepatic circulation in humans: new concepts based on evidence derived from a D-sorbitol clearance method. *J Lab Clin Med.* 1998 May;131(5):393-405.
- Monk BJ., Herzog TJ., Kaye SB., Krasner CN., Vermorken JB., Muggia FM., et al. Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3107-14.
- Morgan DJ., McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease— an update. *Clin Pharmacokinet.* 1995 Nov;29(5):370-91.
- Morris-Stiff G., Tan YM., Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Jun;34(6):609-14.
- Muallem S., Moe OW. When eGF is offside, magnesium is wasted. *J Clin Invest.* 2007 Aug; 117(8):2086-9.
- Mukai H., Takahashi S., Nozawa M., Onozawa Y., Miyazaki J., Ohno K., et al. A phase 1 dose- escalation and pharmacokinetic study of cabazitaxel in Japanese patients with castration- resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Apr;73(4):703-10.
- Murata K., Baumann NA., Saenger AK., Larson TS., Rule AD., Lieske JC. Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Aug;6(8):1963-72.

Naud, J., Michaud J., Boisvert C., Desbiens K., Leblond FA., Mitchell A., *et al.* Down-regulation of intestinal drug transporters in chronic renal failure in rats. *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2007 Mar; 320(3):978-85.

Naud, J., Michaud, J., Leblond, F.A., Lefrancois, S., Bonnardeaux, A. & Pichette, V. Effects of chronic renal failure on liver drug transporters. *Drug Metab Dispos.* 2008 Jan;36(1):124–8.

NCI Protocol-CTEP- National Cancer Institute. NCI-ODWG renal dysfunction_v3(5). [Internet]. Disponible en:https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/renal_dysfunction_v3.doc.

Neugarten J., Acharya A., Sibiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Feb;11(2):319-29.

Nolin TD., Naud J., Leblond FA., Pichette V. Emerging evidence of the impact of kidney disease on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Jun;83(6):898-903.

Nyman U., Grubb A., Larsson A., Hansson LO., Flodin M.; Nordin G., *et al.* The revised Lund- Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKDEPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Jun;52(6):815-24.

O'Callagan CA., Shine B., Lasserson DS. Chronic kidney disease: a large-scale population-based study of the effects of introducing the CKD-EPI formula for eGFR reporting. *BMJ Open* 2011 Dec 19;1(2):e000308. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000308.

Oellerich M., Armstrong VW. The MEGX test: a tool for the real-time assessment of hepatic function. *Ther Drug Monit.* 2001 Apr;23(2):81-92.

O'Grady JG., Schalm SW., Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993 Jul 31;342(8866):273-5.

Oliai C., Douek ML., Rhoane C., Bhutada A., Ge PS., Runyon BA., *et al.* Clinical features of pseudocirrhosis in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Sep;177(2):409-17.

O'Reilly S., Rowinsky E., Slichenmyer W., Donehower RC., Forastiere A., Ettinger D., *et al.* Phase I pharmacokinetic studies of topotecan in patients with impaired hepatic function. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Jun 19;88(12):817-24.

Orlando R., Piccoli P., De Martin S., Padrini R., Floreani M., Palatini P. Cytochrome P450 1A2 is a major determinant of lidocaine metabolism in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Jan;75(1):80-8.

Oudard S., Fizazi K., Sengeløv L., Daugaard G., Saad F., Hansen S., *et al.* Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial—FIRSTANA. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 1;35(28):3189-3197.

Paglalunga S., Offman E., Ichhpurani N., Marbury TC., Morimoto BH. Update and trends on pharmacokinetic studies in patients with impaired renal function: practical insight into application of the FDA and EMA guidelines. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Mar;10(3):273-283.

Pardo B., Salazar R., Ciruelos E., Cortes-Funes H., Garcia M., Majem M., *et al.* Phase 1 and pharmacokinetic study of trabectedin 3- hour infusion every three weeks in patients with advanced cancer and alteration of hepatic function. *Med Oncol.* 2012 Sep;29(3):2240–50.

Parker G., Bullingham R., Kamm B., Hale M. Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in volunteer subjects with varying degrees of hepatic oxidative impairment. *J Clin Pharmacol.* 1996 Apr;36(4):332-44.

Patel H., Egorin MJ., Remick SC., Mulkerin D., Takimoto CHM., Doroshow JH., *et al.* Comparison of Child-Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-ODWG) criteria for hepatic dysfunction (HD):

Implications for chemotherapy dosing. *Journal of Clinical Oncology* 22 no.14_suppl (July 2004) 6051-6051. [Internet]. [Published online July 15, 2004.] Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2004.22.90140.6051>.

Patnaik A., Rosen LS., Tolaney SM., Tolcher AW., Goldman JW., Gandhi L., et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2016 Jul;6(7):740-53.

Paz-Ares L., López-Pousa A., Poveda A., Balañá C., Ciruelos E., Bellmunt J., et al. Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone. *Invest New Drugs.* 2012 Apr;30(2):729-40.

Peng B., Dutreix C., Mehring G., Hayes MJ., Ben-Am M., Seiberling M., et al. Absolute Bioavailability of Imatinib (Glivec®) Orally versus Intravenous Infusion. *J Clin Pharmacol.* 2004 Feb;44(2):158-62.

Peng B., Lloyd P., Schran H. Clinical Pharmacokinetics of Imatinib. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(9):879-94.

Peppercorn PD., Reznick RH., Wilson P., Slevin ML., Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998 Jun;77(11):2008-11.

Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Jul;4(7):1275-83.

Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: Clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol.* 2010 Nov;30(6):570-81.

Perazella MA. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1713-21.

Perez-Ruixo JJ., Zannikos P., Hirankarn S., Stuyckens K., Ludwig EA., Soto-Matos A., et al. Population Pharmacokinetic Meta-Analysis of Trabectedin (ET-743, Yondelis.) in Cancer Patients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(10):867-84.

Periclou A., Ventura D., Rao N., Abramowitz W. Pharmacokinetic study of memantine in healthy and renally impaired subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jan;79(1):134-43.

Perrone RD., Steinman TI., Beck GJ., Skibinski CI., Royal HD., Lawlor M., et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin. *Am J Kidney Dis.* 1990;16(3):224-35.

Petrovic V., Teng S., Piquette-Miller M. Regulation of drug transporters during infection and inflammation. *Mol Interv.* 2007 Apr;7(2):99-111.

Pinter M., Trauner M., Peck-Radosavljevic M., Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open* 2016 Mar 17;1(2):e000042.

Planas R., Ballesté B., Alvarez MA., Rivera M., Montoliu S., Galeras JA., et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol.* 2004 May;40(5):823-30.

Pichette V., Leblond FA. Drug metabolism in chronic renal failure. *Curr Drug Metab.* 2003 Apr;4(2):91-103.

Pivot X., Koralewski P., Hidalgo JL., Chan A., Goncalves A., Schwartzmann G., et al. A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2008 Sep;19(9):1547-52.

Pogge U., Gerhardt T., Palmedo H., Klehr HU., Sauerbruch T., Woitas RP. MDRD equations for estimation of

GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1306-11.

Poggio ED., Wang X., Greene T., Van Lente F., Hall M. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):459-66.

Pommier Y., Kohlhagen G., Bailly C., Waring M., Mazumder A., Kohn KW. DNA sequence- and structure-selective alkylation of guanine N2 in the DNA minor groove by ecteinascidin 743, a potent antitumor compound from the caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata*. *Biochemistry* 1996 Oct 15;35(41):13303-9.

Poole C., Gardiner J., Twelves C., Johnston P., Harper P., Cassidy J., et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002 Mar;49(3):225-34.

Pottel H., Delanaye P., Schaeffner E., Dubourg L., Eriksen BO., Melson T. et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Mar 1;32(3):497-507.

Preiss D., Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)*. 2008 Sep;115(5):141-50.

Preiss R., Matthias M., Sohr R., Brockman B., Hüller H. Pharmacokinetics of adriamycin, adriamycinol, and antipyrine in patients with moderate tumor involvement of the liver. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1987;113(6):593-8.

Pritchard J., Raine J., Wallendszus K. Hepatotoxicity of actinomycin-D. *Lancet*. 1989 Jan 21;1(8630):168.

Puchalski TA., Ryan DP., García-Carbonero R., Demetri GD., Butkiewicz L., Harmon D., et al. Pharmacokinetics of ecteinascidin 743 administered as a 24-h continuous intravenous infusion to adult patients with soft tissue sarcomas: associations with clinical characteristics, pathophysiological variables and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002 Oct;50(4):309-19.

Pugh RN., Murray-Lyon IM., Dawson JL., Pietroni MC., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646-9.

Quesada JR., Talpaz M., Rios A., Kurzrock R., Gutterman JU. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986 Feb;4(2):234-43.

Ramanathan RK., Egorin MJ., Takimoto CH., Remick SC., Doroshow JH, LoRusso PA., et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Imatinib Mesylate in Patients With Advanced Malignancies and Varying Degrees of Liver Dysfunction: A Study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol* 2008 Feb 1;26(4):563-9.

Raymond E., Boige V., Faivre S., Sanderink GJ., Rixe O., Vemillet L., et al. Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 1;20(21):4303-12.

Reid JM., Kuffel MJ., Ruben SL., Morales JJ., Rinehart KL., Squillace DP., et al. Rat and human liver cytochrome p-450 isoform metabolism of ecteinascidin 743 does not predict gender dependent toxicity in humans. *Clin Cancer Res* 2002 Sep; 8(9):2952-62.

Ridoux L., Sémioud DR., Vicent C., Fontaine H., Mauriac C., Sanderink GJ., et al. A phase I open-label study investigating the disposition of [14C]-cabazitaxel in patients with advanced solid tumors. *Anti-Cancer Drugs*. 2015 Mar;26(3):350-8.

Ridruejo E., Cacchione R., Villamil AG., Marciano S., Gadano AC., Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2007 Dec 28;13(48):6608-111.

Rivory LP., Slaviero KA., Clarke SJ. Hepatic cytochrome P450 3A drug metabolism is reduced in cancer patients who have an acute-phase response. *Br J Cancer.* 2002 Jul 29;87(3):277-80.

Rixe O., Sarantopoulos J, Hsueh CT., Craig Lockhart A, Ross S, Agarwala SS., et al. Absence of interaction of cabazitaxel on the pharmacokinetics of midazolam: Results of a drug–drug interaction study in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* 31 no. 6_suppl (February 20, 2013)126-126. [Internet]. Published online 20, 2013. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.126.

Robinson K., Lambiase L., Li J., Monteiro C., Schiff M. Fatal cholestatic liver failure associated with gemcitabine therapy. *Dig Dis Sci.* 2003 Sep;48(9):1804-8.

Rogers JF., Rocci ML., Haughey DB., Bertino JS. An evaluation of the suitability of intravenous midazolam as an in vivo marker for hepatic cytochrome P4503A activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Mar;73(3):153-8.

Rosner M., Perazella MA. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1770-1781.

Rowland M., Tozer TN., editor Chapter 9: Absorption. *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 1995. p 119-36.

Rowland M., Tozer TN., editor Chapter 10: Distribution. *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 1995. p 137- 55.

Rowland M., Tozer TN., editor Chapter 22: Dose and Time Dependences. *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 1995. p 294-423.

Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretti P., Roth AD., Brezault C., Le Charpentier M., et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004 Mar;15(3):460-6.

Ryan DP., Supko JG., Eder JP., Seiden MV., Demetri G., Lynch TJ., et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Ecteinascidin 743 Administered as a 72-Hour Continuous Intravenous Infusion in Patients with Solid Malignancies. *Clin Cancer Res.* 2001 Feb;7(2):231-42.

Sahni V., Choudhury D., Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Aug;5(8):450-62.

Said A., Williams J., Holden J., Remington P., Gangnon R., Musat A., et al. Model for end-stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004 Jun;40(6):897-903.

Salahudeen AK., Doshi SM., Pawar T., Nowshad G., Lahoti A., Shah P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Mar;8(3):347-54.

Samuels J., Ng CS., Nates J., Price K., Finkel K., Salahudeen A., et al. Small increases in serum creatinine are associated with prolonged ICU stay and increased hospital mortality in critically ill patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2011 Oct;19(10):1527-32.

Sandilands EA., Dhaun N., Dear JW., Webb DJ. Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Oct;76(4):504-15.

- Sani SN., Siwale RC. Chapter 5: Multicompartment Models: Intravenous bolus administration In: Shargel L., Yu BCA., editors. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. Seventh ed. U.S.A.: Mc Graw Hill Education; 2016. p 97-129.
- Sarantopoulos J., Mita AC., He A., Wade JL., Hsueh CT., Morris JC. et al. Safety and pharmacokinetics of cabazitaxel in patients with hepatic impairment: a phase I dose-escalation study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Feb;79(2):339-351.
- Sarantopoulos J., Mita AC., Wade JL., Morris JC., Rixe O., Mita MM., et al. Phase I study of cabazitaxel plus cisplatin in patients with advanced solid tumors: study to evaluate the impact of cytochrome P450 3A inhibitors (aprepitant, ketoconazole) or inducers (rifampin) on the pharmacokinetics of cabazitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Dec;74(6):1113-24.
- Scaglione S., Kliethermes S., Cao G., Shoham D., Durazo R., Luke A., et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States: a population-based study. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Sep;49(8):690-6.
- Schaaf LJ., Hammond LA., Tipping SJ., Goldberg RM., Goel R., Kuhn JG., et al. Phase 1 and pharmacokinetic study of intravenous irinotecan in refractory solid tumor patients with hepatic dysfunction. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12(12):3782-91.
- Scheithauer W., McKendrick J., Begbie S., Borner M., Burns W., Burris HA., et al. Oral capecitabine as an alternative to iv 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003 Dec;14(12):1735-43.
- Schepke M., Appenrodt B., Heller J., Zielinski J., Sauerbruch T. et al. Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. *Liver Int.* 2006 Sep;26(7):834-9.
- Schmidt LE., Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver failure. *Hepatology.* 2007 Mar;45(3):789-96.
- Schölmerich J., Holstege A. Aetiology and Pathophysiology of Chronic Liver Disorders. *Drugs.* 1990;40 Suppl 3:3-22.
- Schrag D., Chung KY., Flobaum C., Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J. Natl Cancer Inst.* 2005 Aug 17;97(16):1221-4.
- Schwartz GJ., Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007 Nov;22(11):1839-48.
- Scott L. Lenvatinib: first global approval. *Drugs.* 2015 Apr;75(5):553-60.
- Selby NM., Crowley L., Fluck RJ., McIntyre CW., Monaghan J., Lawson N., et al. Use of electronic results reporting to diagnose and monitor AKI in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Apr;7(4):533-40.
- Semiond D., Sidhu SS., Bissery MC., Vrignaud P. Can taxanes provide benefit in patients with CNS tumors and in pediatric patients with tumors? An update on the preclinical development of cabazitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Sep;72(3):515-28.
- Sessa C., Braud F., Perotti A., Bauer J., Curigliano G., Noberasco C., et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 20;23(9):1867-74.
- Sharma P., Balan V., Hernandez JL., Harper AM., Edwards EB. Rodriguez-Luna H., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl.* 2004 Jan;10(1):36-41.

- Sharma S., Witteveen PO., Lolkema MP., Hess D., Gelderblom H., Hussain SA., et al. A phase I, open-label, multicenter study to evaluate the pharmacokinetics and safety of oral panobinostat in patients with advanced solid tumors and varying degrees of renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 Jan;75(1):87-95.
- Schiff PB., Fant J., Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by Taxol. *Nature.* 1979 Feb 22; 277(5698):665-7.
- Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child–Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1997 May;25(5):1049-53.
- Shibata SI., Chung V., Synold TW., Longmate JA., Suttle AB., Ottesen LH. et al. Phase 1 Study of Pazopanib in Patients with Advanced Solid Tumors and Hepatic Dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *Clin Cancer Res.* 2013 July 1;19(13):3631-9.
- Shirali AC., Perazella MA., Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis.* 2016 Aug; 68(2):287-291.
- Shlipak MG., Sarnak MJ., Katz R., Fried LF., Seliger SL., Newman AB., et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2049-60.
- Siegel-Lakhai WS., Crul M., De Porre P., Zhang S., Chang I., Boot H., et al. Clinical and pharmacologic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in cancer patients with normal or mildly or moderately impaired hepatic function. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 1;24(28):4558-64.
- Simard E. Naud J., Michaud J., Leblond FA., Bonnardeaux A., Guillemette C., et al. Downregulation of hepatic acetylation of drugs in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;19(7):1352-9.
- Simon R., Rubinstein L., Arbuck SG., Christian MC., Freidlin B., Collins J. Accelerated titration designs for phase I clinical trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Aug 6; 89(15):1138-47.
- Sjöström P., Tidman M., Jones I. Determination of the production rate and nonrenal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65(2):111-24.
- Slavin RE., Dias MA., Saral R. Cytosine arabinoside induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols: a clinical-pathologic study of 33 patients. *Cancer.* 1978 Oct;42(4):1747-59.
- Somogyi A. Renal transport of drugs: specificity and molecular mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* Oct-Nov 1996;23(10-11):986-9.
- Soons PA., De Boer A., Cohen AF., Breimer DD. Assessment of hepatic blood flow in healthy subjects by continuous infusion of indocyanine green. *Br J Clin Pharmacol.* 1991 Dec;32(6):697-704.
- Spray JW., Willett K., Chase D., Sindelar R., Connelly S. Dosage adjustment for hepatic dysfunction based on Child-Pugh scores. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Apr 1;64(7):690, 692-3.
- Spruill WJ. Wade WE., Cobb HH 3rd. Continuing the Use of the Cockcroft–Gault Equation for Drug Dosing in Patients with Impaired Renal Function. *Clinical Pharmacol Ther.* 2009 Nov;86(5)468-70.
- Srikureja W., Kyulo NL., Runyon BA., Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2005 May;42(5):700-6.
- Stage TB., Bergmann TK., Kroetz D. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel Monotherapy: An Updated Literature Review. *Clin Pharmacokinet* 2018 Jan;57(1):7-19.

Stevens LA., Coresh J., Greene T., Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006 Jun 8;354(23):2473-83.

Stevens LA., Manzi J., Levey AS., Chen J., Deysher AE., Greene T et al. Impact of Creatinine Calibration on Performance of GFR Estimating Equations in a Pooled Individual Patient Database. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jul;50(1):21-35.

Stevens LA., Coresh J., Feldman HI., Greene T., Lash JP., Nelson RG. et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation in a Large Diverse Population. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2749-57.

Stevens LA., Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test to estimated GFR: indications and interpretations. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov;20 (11):2305-13.

Stevens LA., Schmid CH., Zhang YL., Coresh J., Manzi J., Landis R., et al. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Feb;25(2):449-57.

Stokes MB., Erazo MC., D'Agati VD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int.* 2008 Dec;74(11):1487-91.

Sun H., Huang Y., Frassetto L., Benet LZ. Effects of uremic toxins on hepatic uptake and metabolism of erythromycin. *Drug Metab Disp.* 2004 Nov;32(11):1239-46.

Sun H., Frassetto L., Benet LZ. Effects of renal failure on drug transport and metabolism. *Pharmacol Ther.* 2006 Jan;109(1-2):1-11.

Sun H., Zhao H. Chapter 12: Drug Elimination and Hepatic Clearance. In: Shargel L., Yu BCA., editors. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics.* Seventh ed. U.S.A.: Mc Graw Hill Education; 2016 p. 309-56.

Sun H., Zhao H. Chapter 11 Physiologic Drug Distribution and Protein. In: Shargel L., Yu BCA., editors. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics.* Seventh ed. U.S.A.: Mc Graw Hill Education; 2016 p. 259-307.

Susanto M., Benet LZ. Can the enhanced renal clearance of antibiotics in cystic fibrosis patients be explained by P-glycoprotein transport? *Pharm Res.* 2002 Apr;19(4):457-62.

Sutherland GA., Glass J., Gabriel R. Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Nephron.* 1977;18(3):182-4.

Suzuki A., Takahashi T., Okuno Y., Seko S., Fukuda Y., Nakamura K., et al. Liver damage in patients with colony-stimulating factor-producing tumors. *Am J Med.* 1993 Feb;94(2):125-32.

Syn NL., Wang L., Wong AL., Soe AL., Chuah B., Chan D., et al. Dose modifications in Asian cancer patients with hepatic dysfunction receiving weekly docetaxel: A prospective pharmacokinetic and safety study. *Cancer Sci.* 2016 Feb;107(2):173-80.

Synold TW., Takimoto CH., Doroshow JH., Gandara D., Mani S., Remick SC., et al. Dose-Escalating and Pharmacologic Study of Oxaliplatin in Adult Cancer Patients with Impaired Hepatic Function: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 15;13(12):3660-6.

Taamma A., Misset JL., Riofrio M., Guzman C., Brain E., Lopez Lazaro L., et al. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743, a new marine compound, administered as a 24-hour continuous infusion in patients with solid tumors. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 1;19(5):1256-65.

Taburet AM., Naveau S., Zorza G., Colin JN., Delfraissy JF., Chaput JC., et al. Pharmacokinetics of zidovudine in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Jun;47(6):731-9.

Takebayashi Y., Pourquier P., Zimonjic DB., Nakayama K., Emmert S., Ueda T., et al. Antiproliferative activity of ecteinascidin 743 is dependent upon transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Med.* 2001 Aug;7(8):961-6.

Takagi A., Masuda H., Takakura Y., Hashida M. Disposition characteristics of recombinant human interleukin-11 after a bolus intravenous administration in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Nov; 275(2):537-43.

Takimoto CH., Saif MW., Lorusso M., Sweeney C., Ducharme MP., Chu S.-C.Q. et al. A PK dose escalation study of DX-8951f(DX) in adult cancer patients with hepatic dysfunction: A comparison of the NCI hepatic classification criteria and the Child-Pugh classification. *Journal of Clinical Oncology* 22 no.14_suppl (July 15, 2004) 2017-2017. [Internet]. Published online September 22, 2016. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2004.22.90140.2017>.

Takimoto CH., Remick SC., Sharma S., Mani S., Ramanathan RK., Doroshow J., et al. Dose escalating and pharmacological study of Oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function. A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 15;21(14):2664-72.

Takimoto CH., Liu PY., Lenz H., Remick S., Mulkerin D., Synold SMW., et al. A phase I pharmacokinetic (PK) study of the Etoposide B analogue, ixabepilone (BMS-247550) in patients (pts) with advanced malignancies and varying degrees of hepatic impairment. A SWOG Early Therapeutics Committee and NCI Organ Dysfunction Working Group Trial. *Journal of Clinical Oncology* 24 no.18_suppl (June 20, 2006) 2004-2004. [Internet]. Published online June 20, 2006. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.2004.

Tan AR., Sarantopoulos J., Lee L., Reyderman L., Yi He, Olivo M., et al. Pharmacokinetics of eribulin mesylate in cancer patients with normal and impaired renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 Nov;76(5):1051-61.

Tang L., Meibohm B. 2. Pharmacokinetics of Peptides and Proteins. In: Bernd Meihmod. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech drugs. Principles and Case Studies in Drug Development.* Weinheim, Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2003. p 15-43.

Tang HS. and Hu OY. Assessment of liver function using a novel galactose single point method *Digestion.*1992;52(3-4):222-31.

Tang SC., Kort A., Cheung KL., Rosing H., Fukami T., Durmus S., et al. P-glycoprotein, CYP3A, and Plasma Carboxylesterase Determine Brain Disposition and Oral Availability of the Novel Taxane Cabazitaxel (Jevtana) in Mice. *Mol Pharm.* 2015 Oct 5;12(10):3714-23.

Taylor RM., Davern T., Munoz S., Han SH., McGuire B., Larson AM., et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: incidence, prognosis and outcomes. *Hepatology.* 2006 Dec;44(6):1589-97.

Tawbi HA-H., Chu E., Lin Y., Hyman DM., Goel S., Rudek MA., et al. Early phase I study of the PARP inhibitor veliparib (ABT-888) alone or in combination with carboplatin/paclitaxel (CP) in patients with varying degrees of hepatic or renal dysfunction: A study of the NCI-Organ Dysfunction Working Group (ODG). *Journal of Clinical Oncology* 32 no.15_suppl (May 20, 2014) 2572-2572. [Internet]. Published online May 20, 2014. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2572.

Testa R., Caglieri S., Risso D., Arzani L., Campo N., Alvarez S. et al. Monoethylglycinexylidide formation measurement as a hepatic function test to assess severity of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1997 Dec;92(12):2268-73.

Tett SE., Kirkpatrick CM., Gross AS., McLachlan AJ. Principles and clinical application of assessing alterations in renal elimination pathways. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42(14):1193-211.

Thakkar N., Lockhart AC., Lee W. Role of organic anion-transporting polypeptides (OATPs) in cancer therapy. *AAPS J.* 2015 May;17(3):535-45.

Tolaney S., Lam AQ., Mukundan S., Nanda S., Cox J., Barriga S. Abstract P6-15-01: Analysis of renal function in MONARCH 1: A phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 & 6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res.* 2017;77(4 Suppl): Abstract nr P6-15-01. [Internet]. Published February 2017. Disponible en: https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/4_Supplement/P6-15-01.

Tong-Jing Xing. Clinical Classification of Liver Failure: Consensus, Contradictions and New Recommendations. *Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2017;1:2. [Internet]. Published on June 1, 2017. Disponible en: <https://www.imedpub.com/articles/clinical-classification-of-liver-failure-consensus-contradictions-and-new-recommendations.php?aid=19329>.

Tozer TN, Rowland M., editor. Section Individualization. Chapter 13 Variability. *Essentials of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2nd ed. China: Wolters Kluwer; 2016 p 253-92.

Tran A., Housset C., Boboc B., Tourani JM., Carnot F., Berthelot P. Etoposide (VP 16-213) induced hepatitis. Report of three cases following standard-dose treatment. *J Hepatol.* 1991 Jan;12(1):36-9

Twelves C., Glynne-Jones R., Cassidy J., Schüller J., Goggin T., Roos B., et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res.* 1999 July;5(7):1696-702.

Twelves CJ., O'Reilly SM., Coleman RE., Richards MA., Rubens RD. Weekly epirubicin for breast cancer patients with liver metastases and abnormal liver biochemistry. *Br J Cancer.* 1989 Dec;60(6):938-41.

Twelves C., Hoekman K., Bowman A., Vermorken JB., Anthony A., Smyth J., et al. Phase I and pharmacokinetic study of Yondelis (ecteinascidin-743) administered as an infusion over 1 h or 3-h every 21 days in patients with solid tumours. *Eur J Cancer.* 2003 Sep;39(13):1842-51.

Uchida K., Gotoh A. Measurement of cystatin C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta.* 2002 Sep;323(1-2):121-8.

Usui J., Glezerman IG., Salvatore SP., Chandran CB., Flombaum CD., Seshan SV. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Human Pathol.* 2014 Sep;45(9):1918-27.

Vajdic CM., Mc Donald SP., Mc Credie MR. van Leewen MT., Stewart JH. Law M., et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2823-31.

van Dam GM., Gips CH., Reisman Y., Maas KW., Pumer IM., Huizenga JR., et al. Major clinical events, signs and severity assessment scores related to actual survival in patients who died from primary biliary cirrhosis. A long-term historical cohort study. *Hepatogastroenterology.* Jan- Feb 1999;46(25):108-15.

Van Biesen W., Vanholder R., Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Nov;1(6):1314-9.

Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J., Allman D., Bajetta E., Boyer M., et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 2001 Nov 1;19(21):4097-106.

- Van Cutsem E., Peeters M., Siena S., Humblet Y., Hendlisz A., Neyns B. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007 May 1;25(13):1658–64.
- Van Kesteren C., Cvitkovic E., Taamma A., López- Lázaro L., Jimeno JM., Guzman C., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel marine-derived anticancer agent ecteinascidin 743 in a phase I dose-finding study. *Clin Cancer Res.* 2000 Dec;6(12):4725-32.
- Van Kesteren C., de Vooght MM., Lopez-Lazaro L., Mathôt RA., Schellens JH., Jimeno JH., et al. Yondelis (trabectedin, ET-743): the development of an anticancer agent of marine origin. *Anticancer Drugs.* 2003; 14(7):487-502.
- Van Pottelbergh G., Bartholomeeusen S., Buntinx F., Degryse J. The prevalence of chronic kidney disease in a Flemish primary care morbidity register. *Age Ageing.* 2012 Mar;41(2):231-3.
- Vassal G., Koscielny S., Challine D., Valteau-Couanet D., Boland I., Deroussent A., et al. Busulfan disposition and hepatic veno-occlusive disease in children undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1996;37(3):247-53.
- Vauthey JN., Pawlik TM., Ribero D., Wu TT., Zorzi D., Hoff PM., et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):2065-72.
- Venook AP., Egorin MJ., Rosner GL., Brown TD., Jahan TM., Batist G., et al. Phase I and pharmacokinetic trial of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9264. *J Clin Oncol.* 1998 May;16(5):1811-9.
- Venook AP., Egorin MJ., Rosner GL., Hollis D., Mani S., Hawkins M., et al. Phase I and Pharmacokinetic Trial of Gemcitabine in Patients With Hepatic or Renal Dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(14):2780-7.
- Venook AP., Enders Klein C., Fleming G., Hollis D., Leichman CG., Hohl R., et al. A phase I and pharmacokinetic study of irinotecan in patients with hepatic or renal dysfunction or with prior pelvic radiation: CALGB 9863. *Ann Oncol.* 2003 Dec;14(12):1783–90.
- Vernon G., Baranova A., Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(3):274-85.
- Verbeeck RK., Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Aug;65(8):757-73.
- Verbeeck RK. Glucuronidation and disposition of drug glucuronides in patients with renal failure. *Drug Metab Dispos.* Jan-Feb 1982;10(1):87-9.
- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Dec;64(12):1147-61.
- Vermeir M., Hemeryck A., Cuyckens F., Francesch A., Bockx M., Van J., et al In Vitro Studies on the Metabolism of Trabectedin (YONDELIS) in Monkey and Man, Including Human CYP Reaction Phenotyping. *Biochem Pharmacol.* 2009 May 15;77(10):1642-54.
- Verweij J., Schellens JHM., Loo TL., Pinedo HM. Chapter 16: Antitumor antibiotics. In: Chabner BA., Longo DL. Editors. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy.* 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott- Raven Publishers 1996. p 395-407.

Villalona-Calero MA., Eckhardt SG., Weiss G., Hidalgo M., Beijnen JH., van Kesteren C., et al. A phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743 on a daily -5 schedule in patients with solid malignancies. *Clin Cancer Res.* 2002 Jan;8(1):75-85.

Villano JL., Mehta D., Radhakrishnan L. Abraxane induced life-threatening toxicities with metastatic breast cancer and hepatic insufficiency. *Invest New Drugs.* 2006 Sep;24(5):455-6.

Vincenzi B., Stumbo L., Maltese G., Cerbone L., Spalato Ceruso M., Badalamenti G., et al. Lack of correlation between liver tests abnormalities and trabectedin efficacy in the treatment of soft tissue sarcoma: a retrospective study. *Sci Rep.* 2015 Aug 3;5:12077.

Von Mehren M., Schilder RJ., Cheng JD., Temmer E., Cardoso TM., Renshaw FG., et al. A phase I study of the safety and pharmacokinetics of trabectedin in combination with pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced malignancies. *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(10):1802-9.

Vrignaud P., Semiond D., Benning V., Beys E., Bouchard H., Gupta S. Preclinical profile of cabazitaxel. *Drug Des Devel Ther.* 2014 Oct 13;8:1851-67.

Vrignaud P., Sémiond D., Lejeune P., Bouchard H., Calvet L., Combeau C., et al. Preclinical antitumor activity of cabazitaxel, a semi-synthetic taxane active in taxane-resistant tumors. *Clin Cancer Res.* 2013 Jun 1;19(11):2973-83.

Wanchoo R., Jhaveri KD., Deray G., Launay-Vacher V. Renal effects of BRAF inhibitors: a systematic review by the Cancer and the Kidney International Network. *Clin Kidney J.* 2016 Apr;9(2):245-51.

Wang Li., Collins C., Kelly EJ., Chu X., Ray AS., Salphati L., et al. Transporter Expression in Liver Tissue from subjects with alcoholic or hepatitis C Cirrhosis quantified by Targeted Quantitative Proteomics. *Drug Metab Dispos.* 2016 Nov; 44(11):1752-1758.

Webster AC., Nagler EV., Morton RL., Masson P. Chronic Kidney disease. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.

Welink J., Boven E., Vermorken JB., Gall HE., van der Vijgh WJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lobaplatin (D-19466) in patients with advanced solid tumors, including patients with impaired renal or liver function. *Clin Cancer Res.* 1999 Sep;5(9):2349-58.

Widemann BC Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006 Jun;11(6):694-703.

Wiesner RH., McDiarmid SV., Kamath PS., Edwards EB., Malinchoc M., Kremers WK, et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001 Jul;7(7):567-80.

Wiesner R., Edwards E., Freeman R., Harper A., Kim R., Kamath P., et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124 (1):91-6.

Windt T., Tóth S., Patik I., Sessler., Kucsma N., Szepesi A., et al. Identification of anticancer OATP2B1 substrates by an in vitro triple- fluorescence-based cytotoxicity screen. *Arch Toxicol.* 2019 Apr;93(4):953-964.

Witteveen P., Marchetti S., Mergui-Roelvink M., Reyderman L., Copalu W., WandersA J., et al. Eribulin mesylate pharmacokinetics in patients with hepatic impairment. *Journal Clinical of Oncology* 28 no. 15_suppl (May 20, 2010) 2582-2582. [Internet]. Published on line May 20, 2010. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2582.

Wlcek K, Svoboda M., Riha J., Zakaria S., Olszewski U., Dvorak Z., et al. The analysis of organic anion transporting polypeptide (OATP) mRNA and protein patterns in primary and metastatic liver cancer. *Cancer Biol Ther.* 2011 May 1;11(9):801-11.

Xiao JJ., Chen JS., Lum AL., Graham RA. A survey of renal impairment pharmacokinetic studies for new oncology drug approvals in the USA from 2010 to early 2015: a focus on development strategies and future directions. *Anticancer Drugs.* 2017 Aug;28(7):677-701.

Yang B, Lu XC, Yu RL., Chi XH., Zhang WY., Zhu HL. et al. Diagnosis and treatment of rituximab- induced acute tumor lysis syndrome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Med Sci.* 2012 Apr;343(4):337-41.

Yeung CK., Shen DD., Thummel KE., Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney Int.* 2014 Mar;85(3):522-8.

Yin J., Wang J. Renal drug transporters and their significance in drug–drug interactions. *Acta Pharm Sin B.* 2016 Sep;6(5):363-373.

Yovine A., Riofrio M., Blay JY., Brain E., Alexandre J., Kahatt C., et al. Phase II Study of Ecteinascidin-743 in Advanced Pretreated Soft Tissue Sarcoma Patients. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 1;22(5):890-9.

Yu C., Ritter JK., Krieg RJ., Rege B., Karnes TH., Sarkar MA. Effect of chronic renal insufficiency on hepatic and renal UDP glucuronyltransferases in rats. *Drug Metab Disp.* 2006 Apr;34(4):621-7.

Yue QY., Odar-Cederlöf I., Svensson JO. Säwe J. Glucuronidation of morphine in human kidney microsomes. *Pharmacol Toxicol.* 1988 Nov;63(5):337-41.

Yuan R., Venitz J. Effect of chronic renal failure on the disposition of highly hepatically metabolized drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000 May;38(5):245-53.

Zamlauski-Tucker MJ., Morris ME., Springate JE. Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde causes Fanconi syndrome in the perfused rat kidney. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994 Nov;129(1):170-5.

Zelek L., Yovine A., Brain E., Turpin F., Taamma A., Riofrio M., et al. A phase II study of Yondelis (trabectedin, ET-743) as a 24-h continuous intravenous infusion in pretreated advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Jun 5;94(11):1610-4.

Zeitoun G., Escolano S., Hadengue A., Azar N., El Younsi M., Mallet A., et al. Outcome of Budd–Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology.* 1999 Jul;30(1):84-9.

Zewail-Foote M., Hurley LH. Ecteinascidin 743: a minor Groove alkylator that bends DNA toward the major groove. *J Med Chem.* 1999 Jul 15;42(14):2493-7.

Zewail-Foote M., Li VS., Kohn H., Bears D., Guzman M., Hurley LH. The inefficiency of incisions of ecteinascidin 743-DNA adducts by the UvrABC nuclease and the unique structural feature of the DNA adducts can be used to explain the repair-dependent toxicities of this antitumor agent. *Chem Biol.* 2001 Nov;8(11):1033-49.

Zhang Y., Zhang L., Abraham S., Apparaju S., Wu TC., Strong JM., et al. Assessment of the Impact of Renal Impairment on Systemic Exposure of New Molecular Entities: Evaluation of Recent New Drug Applications. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Mar;85(3):305-11.

Zheng H. Chapter 6: Intravenous infusion. In: Shargel L., Yu BCA., editors. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics.* Seventh ed. U.S.A.: Mc Graw Hill Education;2016 p 131-148.

Zollner G., Fickert P., Silbert D., Fuchsbichler A., Marschall H-U., Zatloukal K., et al. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2003 Jun;38(6):717-27.

Zollner G., Wagner M., Fickert P., Sibert D., Fuchsbichler A., Zatloukal K. et al. Hepatobiliary transporter expression in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2005 Apr;25(2):367-79.