

# Análisis retrospectivo de la dosificación de carboplatino y relación con su toxicidad en pacientes oncológicos

M. García Palomo, Y. Castellanos Clemente, R. Díez Fernández, J. M. Martínez Sesmero<sup>1</sup>, A. M. Iglesias Bolaños, B. Hernández Muniesa

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Getafe. Madrid. <sup>1</sup>Hospital Virgen de la Salud. Toledo*

## Resumen

**Objetivo:** Realizar un análisis de la dosificación de carboplatino en pacientes oncológicos para conocer si están sobre- o infra-dosificados con respecto a la dosis teórica calculada en el primer ciclo de quimioterapia. Relacionar esta dosificación en primer ciclo y la reducción de dosis en ciclos sucesivos por aparición de efectos adversos relacionados con la misma.

**Método:** Análisis retrospectivo de un año de duración de las prescripciones de quimioterapia con carboplatino. Los pacientes se estratificaron en 4 grupos en función de los valores de índice de masa corporal y creatinina sérica. Para determinar la relación entre la dosis recibida y la dosis teórica calculada en primer ciclo se utilizó el porcentaje medio de error (MPE). La posible relación de la dosificación de pacientes en primer ciclo y la reducción de dosis en ciclos sucesivos se estudió mediante el test de Mann-Whitney.

**Resultados:** Se seleccionaron 86 pacientes. Únicamente la cohorte de pacientes con sobrepeso/obesidad mostró diferencias significativas entre la dosis teórica calculada y la dosis real recibida. El valor medio de MPE con su error estándar para este grupo fue de  $7,963 \pm 2,610\%$ . No se encontró relación con la reducción de dosis en ciclos sucesivos en esta cohorte de pacientes.

**Conclusiones:** La no utilización del peso ajustado o de la creatinina sérica ajustada en la ecuación de Cockcroft-Gault puede llevar a dosificaciones inapropiadas de carboplatino en pacientes obesos. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para demostrar la relación entre sobredosificación en primer ciclo y reducción de dosis en ciclos sucesivos por toxicidad a carboplatino.

*García Palomo M, Castellanos Clemente Y, Díez Fernández R, Martínez Sesmero JM, Iglesias Bolaños AM, Hernández Muniesa B. Análisis retrospectivo de la dosificación de carboplatino y relación con su toxicidad en pacientes oncológicos. Farm Hosp 2007; 31: 218-222.*

Recibido: 11-10-2006  
Aceptado: 05-06-2007

Correspondencia: Marta García Palomo. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Avda. Barber, 30. 45004 Toledo. e-mail: martagarpa@gmail.com

**Palabras clave:** Carboplatino. Índice de masa corporal. Creatinina sérica. Toxicidad.

## Summary

**Objective:** To analyse carboplatin dosage in cancer patients in order to establish whether they are over or underdosed in comparison to the theoretical dose calculations during the first cycle of chemotherapy and to find a relationship between the dosage in the first cycle and dose reduction in subsequent cycles, as a result of adverse effects related to the same.

**Method:** Retrospective analysis over a one year period of prescriptions of chemotherapy with carboplatin. Patients were stratified into 4 groups according to body mass index and serum creatinine values. The mean percent error (MPE) was used to determine the relationship between the dose received and the theoretical dose calculation during the first cycle. The Mann-Whitney U test was used to study the possible relationship between patients' dosage during the first cycle and dose reduction in subsequent cycles.

**Results:** A total of 86 patients were selected. Only the cohort of patients who were overweight/obese showed significant differences between the theoretical dose calculation and the dose actually received. The mean MPE value with the standard error for this group was  $7.963 \pm 2.610\%$ . No links were found with the dose reduction in subsequent cycles for this cohort of patients.

**Conclusions:** Not using adjusted weight or serum creatinine values in the Cockcroft-Gault equation may lead to incorrect doses of carboplatin in obese patients. Studies including a larger number of patients are required to confirm the relationship between overdosing during the first cycle and dose reduction in subsequent cycles, as a result of carboplatin toxicity.

**Key words:** Carboplatin. Body mass index. Serum creatinine. Toxicity.

## INTRODUCCIÓN

Carboplatino es un derivado de platino de 2ª generación que ha demostrado tener actividad frente a una

amplia variedad de procesos cancerosos, siendo menos nefrotóxico, neurotóxico y emetógeno que cisplatino<sup>1</sup>. La trombocitopenia es la principal toxicidad dosis limitante de carboplatino y está relacionada con el área bajo la curva (AUC)<sup>2</sup>.

Carboplatino es uno de los antineoplásicos en el que la dosis ha de ajustarse individualmente según el aclaramiento estimado y el AUC, en vez del método de dosificación basado en la superficie corporal<sup>3</sup>. La ecuación de Calvert es la fórmula usada más frecuentemente para la dosificación de carboplatino<sup>4</sup>:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC (mg ml}^{-1} \text{ min)} \times [\text{GFR (ml min}^{-1}) + 25]$$

La tasa de filtración renal (GFR) se puede medir por el aclaramiento de radioisótopos como el <sup>51</sup>Cr-EDTA o el [Tc<sup>99m</sup>] DTPA. Sin embargo, son métodos caros y no se utilizan en la práctica diaria. No existe un consenso sobre cómo determinar la GFR sin usar métodos con radioisótopos. Por ello, varios autores se han aproximado al cálculo de la GFR mediante la determinación del aclaramiento de creatinina (Cl Cr) por diferentes fórmulas: Cockcroft-Gault, Jelliffe, Jelliffe corregida con superficie corporal y Wright<sup>5</sup>. Además de estas, Chatelut propuso otra fórmula que estima directamente el aclaramiento de carboplatino utilizando la concentración de creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>) junto con peso, sexo y edad del paciente<sup>5</sup>.

En la práctica clínica, la fórmula de Cockcroft-Gault es la más utilizada para el cálculo de la GFR. En esta ecuación aparecen 2 variables (peso y Cr<sub>s</sub>) que dependen de la composición corporal del paciente<sup>6</sup>, por ello, los pacientes con sobrepeso<sup>7</sup>, o caquéticos<sup>8</sup> con bajos valores de Cr<sub>s</sub> son los que tienen más riesgo de sufrir dosificaciones inapropiadas de carboplatino según la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>9</sup>.

En los pacientes caquéticos, los valores de Cr<sub>s</sub> bajos puede que no reflejen realmente su verdadero Cl Cr, de modo que tienen riesgo de recibir sobredosificaciones de carboplatino si en la fórmula de Cockcroft-Gault se utiliza dicha Cr<sub>s</sub>. Para evitarlo, es relativamente frecuente redondear el valor de Cr<sub>s</sub> a uno prefijado e incorporarlo en la ecuación de Cockcroft-Gault. Dooley y cols.<sup>8</sup> validaron un método de ajuste de Cr<sub>s</sub> en pacientes con Cr<sub>s</sub> inferior a 0,67 mg/dl, comparando la GFR medida por [Tc<sup>99m</sup>] DTPA con el Cl Cr estimado en dichos pacientes cuando la Cr<sub>s</sub> se ajustaba a 0,67 mg/dl. Concluyeron que cuando la Cr<sub>s</sub> se redondeaba a dicho valor, el Cl Cr estimado se aproximaba más a la GFR real cuando esta era ≤ 100 ml/min.

Herrington y cols.<sup>9</sup> evaluaron la fórmula más adecuada para la dosificación de carboplatino en pacientes caquéticos y con sobrepeso/obesidad. Para ello los estratificaron en 2 cohortes según el índice de masa corporal (IMC) y la Cr<sub>s</sub>, entre otros parámetros. Se incluían en la cohorte de caquexia a aquellos con un IMC < 27 y una Cr<sub>s</sub> < 0,8 mg/dl y en la de sobrepeso/obesidad a aquellos con IMC

≥ 27 y Cr<sub>s</sub> ≥ 0,7 mg/dl. Los resultados obtenidos mostraban que para la cohorte de pacientes obesos el uso del peso ajustado en la fórmula de Cockcroft-Gault producía dosificaciones de carboplatino más adecuadas que la utilización del peso total de dichos pacientes. Para los pacientes caquéticos con Cr<sub>s</sub> baja, el uso de una Cr<sub>s</sub> ajustada a 0,8 mg/dl producía mejor precisión y menor sesgo que la utilización de la Cr<sub>s</sub> del paciente o la utilización de la ecuación de Chatelut.

Por tanto, según estos dos estudios, la dosis de carboplatino debe calcularse teniendo en cuenta el IMC y la Cr<sub>s</sub>, ya que obviar estos datos que están directamente implicados en la ecuación de Cockcroft-Gault podría llevarnos a sobredosificaciones del fármaco.

Puesto que la toxicidad por carboplatino es dependiente de la dosis, la sobredosificación puede llevar a la aparición de efectos adversos como trombocitopenia, que podrían llevar a una reducción de dosis en ciclos sucesivos.

El objetivo principal de este trabajo fue realizar un análisis retrospectivo de la dosificación de carboplatino en pacientes oncológicos en su primer ciclo de quimioterapia para conocer si estaban sobre- o infradosificados con respecto a la dosis teórica estimada teniendo en cuenta el IMC y la Cr<sub>s</sub> de los pacientes. El objetivo secundario fue valorar si existía relación entre esta dosificación y la reducción de dosis en ciclos sucesivos por aparición de efectos adversos relacionados con la misma.

## MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de las prescripciones de quimioterapia comprendidas entre diciembre de 2004 y noviembre de 2005, con el fin de seleccionar los pacientes de nuestro hospital tratados con diferentes regímenes quimioterápicos que incluyesen carboplatino. La herramienta utilizada fue la aplicación informática de gestión de pacientes oncológicos Oncofarm<sup>®</sup> v. 4.0. Se obtuvieron sus datos antropométricos en el día 1 del primer ciclo de quimioterapia (peso, talla, superficie corporal), datos demográficos (sexo, edad), esquema de quimioterapia, diagnóstico, número de ciclos recibidos y datos analíticos (creatinina sérica calculada por el método cinético-enzimático<sup>10</sup>, aclaramiento de creatinina) así como la dosis de carboplatino prescrita en el primer ciclo de quimioterapia y el AUC utilizado para su cálculo. En el caso de pacientes que tuvieron reducción de dosis de carboplatino en ciclos sucesivos por aparición de efectos adversos, se registró también la dosis y número de ciclo en el que se produjo dicha reducción.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline/Pubmed desde 1992 hasta 2006 de los ensayos clínicos publicados con carboplatino, para obtener las AUC teóricas según el esquema de quimioterapia y el diagnóstico y así calcular la dosis teórica a recibir por los pacientes. En aquellos casos en que se podían utilizar varios valores de AUC para el mismo esquema de quimioterapia y diagnóstico, se obtuvo la media aritmética entre dichos valores. Las AUC de

**Tabla I.** AUC de carboplatino según esquema de quimioterapia

Diagnóstico	Esquema de quimioterapia	AUC	Referencia bibliográfica
Cáncer de vejiga	CBDCA/GMZ	5	11, 12
Cáncer de vejiga + uréter	CBDCA/GMZ	5	13, 14
Cáncer de ovario	CBDCA/PTX	5, 6	15, 16, 17
Cáncer de trompa de falopio	CBDCA/PTX	6	15, 18
Cáncer de amígdala			
Cáncer epidermoide larínge	CBDCA/PTX	6	19
Cáncer de endometrio	PTX/CBDCA	5, 6, 7	20
Cáncer de pene	PTX/CBDCA	3	21
Cáncer microcítico de pulmón	CBDCA/VP16	6	22
Cáncer de pulmón no microcítico	CBDCA/PTX	6	23
	CBDCA/TXT	6	24
	CBDCA/GMZ	5	25

CBDCA: carboplatino; GMZ: gemcitabina; PTX: paclitaxel; TXT: docetaxel; VP16: etoposido; AUC: área bajo la curva.

carboplatino descritas por la bibliografía según el esquema de quimioterapia se recogen en la tabla I.

Se calcularon los valores de peso ideal y peso ajustado de los pacientes<sup>9</sup> así como su IMC<sup>26</sup>. Los pacientes se estratificaron en función de su IMC y Crs según los criterios utilizados por Herrington<sup>9</sup> y Dooley<sup>8</sup>. Así se obtuvieron 4 grupos de pacientes: grupo I representando a una cohorte con sobrepeso/obesidad con IMC  $\geq 27$  y con Crs  $\geq 0,7$  mg/dl<sup>9</sup>; grupo II representando a una cohorte de pacientes con IMC  $< 27$  y Crs normal (Crs  $\geq 0,8$  mg/dl), y otro grupo de pacientes con IMC  $< 27$  y Crs baja (Crs  $< 0,8$  mg/dl) representando a una cohorte de pacientes caquécticos<sup>9</sup>. Este último grupo se dividió a su vez en grupos III y grupo IV en función del cálculo del Cl Cr por la ecuación de Cockcroft-Gault. Si el Cl Cr obtenido resultaba  $\leq 100$  ml/min, se reajustaba la Crs al valor de 0,8 mg/dl (grupo III) y si el Cl Cr resultaba ser  $> 100$  ml/min, se mantenía el valor de Crs del paciente (grupo IV)<sup>8,9</sup>. Se excluyeron los pacientes con IMC  $\geq 27$  y Crs  $< 0,7$  mg/dl puesto que este grupo de pacientes no estaba incluido en los criterios de Herrington y cols.<sup>9</sup>.

Para cada grupo de pacientes se calculó la dosis teórica que deberían haber recibido del siguiente modo: en el grupo I mediante la fórmula de Cockcroft-Gault con el peso ajustado<sup>9</sup>; en los grupos II y IV utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault con el peso real<sup>8</sup>; en el grupo III se utilizó en la ecuación de Cockcroft-Gault el peso real y el valor de Crs ajustado a 0,8 mg/dl<sup>8,9</sup>. Los valores de Cl Cr obtenidos se sustituyeron en lugar de la GFR de la ecuación de Calvert<sup>4</sup> para obtener las dosis teóricas.

Se comparó la dosis teórica calculada para cada paciente y la dosis real recibida en primer ciclo mediante el porcentaje medio de error (MPE, *Mean Percentage Error*). Un valor positivo indica sobredosificación y un valor negativo indica infradosificación.

$$MPE = [(Dosis\ real - Dosis\ teórica) / Dosis\ teórica] \times 100$$

Para cada grupo de pacientes se calculó el valor medio de MPE con su error estándar (SE) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%).

En los grupos de pacientes en los que la diferencia entre la dosis real y teórica era estadísticamente significativa, se relacionó para cada paciente su valor de MPE y el porcentaje de reducción de dosis en ciclos sucesivos. Se categorizó el valor de MPE de modo que cuando MPE  $> 0$  esta variable tomaba el valor “sobredosificación” y cuando MPE  $\leq 0$  tomaba el valor “no sobredosificación”. El porcentaje de reducción de dosis se calculó como el porcentaje de la diferencia entre la dosis inicial y la dosis recibida en ciclos sucesivos, con respecto a la dosis inicial.

Para estudiar la existencia de relación entre el estado de sobredosificación inicial del paciente y la consecuente reducción de dosis, se utilizó previamente el test de Kolmogorov-Smirnov. Según el resultado obtenido se utilizaría posteriormente un test T para muestras independientes (grupos con distribución normal) o el test de Mann-Whitney (grupos que no se distribuyen según la normal). La herramienta utilizada fue el programa SPSS<sup>®</sup> v.10.0.

## RESULTADOS

Se seleccionaron 102 pacientes en tratamiento con carboplatino durante el periodo de estudio, de los cuales 16 no cumplían los criterios de inclusión (5 pacientes sin suficientes datos antropométricos en el día 1 del primer ciclo de quimioterapia que permitiesen el cálculo del IMC y 11 pacientes con IMC  $\geq 27$  y Crs  $< 0,7$  mg/dl). La distribución de pacientes por grupo se muestra en la tabla II.

Los datos de MPE por grupo con el SE y el IC 95% se recogen en la tabla III.

Los pacientes incluidos en el grupo I (cohorte sobrepeso/obesidad) resultaron sobredosificados en el primer ciclo de quimioterapia casi un 8% con respecto a la dosis teórica inicial que deberían haber recibido (7,963  $\pm$  2,610% con un IC 95% de 2,685-13,241%).

Puesto que únicamente el grupo I mostró diferencias estadísticamente significativas entre la dosis recibida en primer ciclo y la dosis teórica, se estudió sólo en estos pacientes la relación entre sobredosificación y reducción de dosis. El número de pacientes de este grupo era 41. Se descartaron 6 que solamente habían recibido un ciclo de quimioterapia. Para demostrar la hipótesis de normalidad de las muestras se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. El grupo I (n = 35) se dividió a su vez en 2 subgrupos en función del MPE, de modo que se estableció un subgrupo de 10 pacientes no sobredosificados (MPE  $\leq 0$ ) y otro de 25 pacientes sobredosificados (MPE  $> 0$ ). Los resultados de este test se muestran en la tabla IV.

Al no cumplirse la hipótesis de normalidad para ambos subgrupos, se utilizó el test de Mann-Whitney. Se produjeron reducciones de dosis en 4 de los pacientes cuyo MPE  $\leq 0$  y en 8 de los pacientes cuyo MPE  $> 0$ . El porcentaje medio de reducción de dosis del subgrupo de no sobredosificados fue de un 19,41%, mientras que en el subgrupo de

**Tabla II.** Datos antropométricos y distribución de los esquemas de quimioterapia de los pacientes por grupos

	Grupo I IMC ≥ 27 Crs ≥ 0,7 mg/dl	Grupo II IMC < 27 Crs ≥ 0,8 mg/dl	Grupo III IMC < 27 Crs < 0,8 mg/dl Cl Cr ≤ 100 ml/min	Grupo IV IMC < 27 Crs < 0,8 mg/dl Cl Cr > 100 ml/min
Nº pacientes	41	26	14	5
Edad (años)	65	62	61	56
Media (rango)	(47-77)	(23-76)	(41-87)	(52-59)
Peso (kg)	78,8	63,8	58,0	65,0
Media (rango)	(62,5-130,0)	(57,0-77,5)	(48,5-69,0)	(59,0-74,0)
Altura (cm)	160,7	163,7	157,1	163,4
Media (rango)	(144,0-182,0)	(148,0-181,0)	(151,0-167,0)	(159,0-166,0)
IMC (m <sup>2</sup> )	30,39	23,85	20,53	24,35
Media (rango)	(27,15-39,25)	(19,44-26,77)	(20,37-26,71)	(22,21-26,90)
Crs (mg/dl)	1,10	1,03	0,73	0,66
Media (rango)	(0,71-2,10)	(0,82-1,46)	(0,62-0,80)	(0,61-0,78)
<b>Esquema de quimioterapia</b>				
CBDCA/CPM	2	0	0	0
CBDCA/GMZ	16	9	5	3
CBDCA/PTX	12	9	8	0
CBDCA/TXT	0	2	0	1
CBDCA/VNB	1	0	0	0
CBDCA/VP16	10	6	1	1

IMC: índice de masa corporal; Crs: creatinina sérica; Cl Cr: aclaramiento de creatinina; CBDCA: carboplatino; CPM: ciclofosfamida; GMZ: gemcitabina; PTX: paclitaxel; TXT: docetaxel; VNB: vinorelbina; VP16: etoposido.

**Tabla III.** Resultados del MPE medio por grupo

	MPE ± SE (%)	IC 95%
Grupo I	7,963 ± 2,610	2,685 a 13,241
Grupo II	3,896 ± 3,406	-3,119 a 10,911
Grupo III	6,779 ± 3,830	-1,496 a 15,053
Grupo IV	-6,120 ± 3,945	-17,072 a 4,832

MPE: porcentaje medio de error; SE: error estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

sobredosificados fue de un 13,18%, con un porcentaje medio de reducción global de un 15,24%. Los resultados del dicho test se muestran en la tabla V. Las diferencias encontradas en la reducción de dosis entre ambos subgrupos no resultaron estadísticamente significativas.

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que los pacientes con sobrepeso u obesidad están sobredosificados aproximadamente un 8% en concordancia con un

**Tabla IV.** Resultados del test de Kolmogorov-Smirnov para hipótesis de normalidad de las muestras

	Reducción de dosis en sobredosificados	Reducción de dosis en no sobredosificados
n	25	10
<b>Parámetros normales***</b>		
Media	4,2176	7,7640
Desviación típica	7,2778	11,2791
<b>Diferencias más extremas</b>		
Absoluta	0,399	0,354
Positiva	0,399	0,354
Negativa	-0,281	-0,246
Z de Kolmogorov-Smirnov	1,994	1,121
Sig. asintot. (bilateral)	0,001	0,162

\*: la distribución de contraste es la normal; \*\*: se han calculado a partir de los datos.

**Tabla V.** Resultados del test de Mann-Whitney<sup>a</sup>

	Reducción de dosis de carboplatino
U de Mann-Whitney	109
W de Wilcoxon	434
Z	-0,690
Sig. asintot. (bilateral)	0,490

<sup>a</sup>Agrupado por variable dosificación inicial: sobredosificados vs. no sobredosificados.

reciente estudio publicado en la literatura<sup>9</sup>. Esto puede ser consecuencia de no haber utilizado el peso ajustado en la ecuación de Cockcroft-Gault para la obtención del aclaramiento de creatinina. Según el estudio de Herrington y cols.<sup>9</sup> y de Dooley y cols.<sup>8</sup>, los pacientes con más riesgo de sobredosificación de carboplatino son los obesos y los caquéticos. En este estudio no se ha podido demostrar la sobredosificación teórica en los pacientes incluidos en el grupo de caquéticos. Esto podría deberse al bajo número de pacientes incluidos en este grupo (grupo III: 14; grupo IV: 5), y a que los pacientes caquéticos de este estudio no cumplen estrictamente todos los criterios de inclusión descritos por Herrington. Aparte de los requisitos de IMC < 27 y Crs < 0,8 mg/dl, dichos pacientes tenían que presentar una concentración de albúmina menor de 34 g/l y haber sufrido una pérdida de peso superior o igual al 15% en los últimos 6 meses. Estos dos últimos criterios no eran datos que se recogieran en la historia clínica. Otro punto a tener en cuenta, y que ha podido hacer variar la magnitud del MPE en los pacientes, es el posible hecho de redondear las dosis de carboplatino que calculan en primer ciclo, o de ajustar la dosis a los viales comercializados o en función del estado del paciente. Estos dos aspectos no han podido ser controlados por tratarse de un estudio retrospectivo.

Los pacientes que no cumplían criterios de inclusión según IMC y Crs podrían ser objeto de otro estudio. Herrington y cols. ajustan el valor de Crs a uno prefijado en pacientes adultos con IMC ≥ 27 y Crs < 0,7 mg/dl. Sin embargo, no demuestran que este ajuste proporcione

dosis adecuadas de carboplatino. Por ello tampoco se ha incluido en nuestro estudio a este grupo de pacientes.

No se ha podido demostrar en nuestros pacientes con sobrepeso/obesidad la posible relación entre la sobredosificación de carboplatino en primer ciclo y la reducción de dosis que experimentan los mismos en ciclos sucesivos a pesar de estar descrita en la literatura<sup>2,27</sup>. Es de destacar que de los 35 pacientes con sobrepeso/obesidad que recibieron más de un ciclo con carboplatino, los que experimentaron posterior reducción de dosis del mismo fueron 12 pacientes, los cuales sufrieron una única reducción de dosis. Fueron más numerosos los pacientes que tuvieron reducción de dosis en el subgrupo de

sobredosificados que en el de no sobredosificados (8 y 4, respectivamente); sin embargo, la reducción de dosis fue cuantitativamente superior en el subgrupo de no sobredosificados que en el de sobredosificados (19,41 vs. 13,18%).

En todo momento se ha considerado que la reducción de dosis de carboplatino es debida a su toxicidad dosis dependiente. Sin embargo, en la práctica no es infrecuente que la toxicidad conduzca no a una reducción de dosis sino a un cambio de protocolo terapéutico, eventualidad no considerada en nuestro estudio, y que podría ser la causa de que los 6 pacientes del grupo I sólo hayan recibido un único ciclo.

## Bibliografía

- Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 409-22.
- Sculier JP, Paesmans M, Thiriaux J, Lecomte J, Bureau G, Giner V, et al. A comparison of methods of calculation for estimating carboplatin AUC with a retrospective pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with advanced non-small cell lung cancer. European Lung Cancer Working party. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1314-9.
- Etienne MC, Leger F, Pivrot X, Chatelut E, Bensadoun RJ, Guardiola E, et al. Pharmacokinetics of low-dose carboplatin and applicability of a method of calculation for estimating individual drug clearance. *Ann Oncol* 2003; 14: 643-7.
- Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1748-56.
- Nagao S, Fujiwara K, Imafuku N, Kagawa R, Kozuka Y, Takashi O, et al. Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft-Gault, Jellife, Modified-Jellife, Wright or Chatelut formula. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 327-33.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- De Jonge ME, Mathot RA, Van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Extremely high exposures in an obese patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 50: 251-5.
- Dooley MJ, Singh S, Rischin D. Rounding of low serum creatinine levels and consequent impact on accuracy of bedside estimates of renal function in cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 991-5.
- Herrington JD, Tran HT, Riggs MW. Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI  $\geq$  27 or cachexia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 241-7.
- Moss GA, Bondar RJ, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem* 1975; 21: 1422-6.
- Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2212-5.
- Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000; 59: 24-7.
- Carles J, Nogue M. Gemcitabine/carboplatin in advanced urothelial cancer. *Semin Oncol* 2001; 28 (Supl. 10): S19-24.
- Bamias A, Mouloupoulos LA, Koutras A, Aravantinos G, Fountzilas G, Pectasides D, et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2006; 106: 297-303.
- Markman M, Glass T, Smith HO, Hatch KD, Weiss GR, Taylor SA, et al. Phase II trial of single agent carboplatin followed by dose-inten-
- se paclitaxel, followed by maintenance paclitaxel therapy in stage IV ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers: A Southwest Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 282-8.
- Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Carboplatin plus paclitaxel in the treatment of gynecologic malignancies: the Cleveland Clinic Experience. *Semin Oncol* 1997; 24 (Supl. 15): S26-9.
- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Gynecologic Oncology Group. Phase III of Carboplatin and paclitaxel compares with cisplatin and paclitaxel in patients with optimal resected stage III ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group Trial study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-200.
- Gadducci A. Current management of fallopian tube carcinoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 27-32.
- Fountzilas G, Athanassiadis A, Samantas E, Skarlos D, Kalogera-Fountzila A, Nikolaou A, et al. Paclitaxel and carboplatin in recurrent or metastatic head and neck cancer: A phase II study. *Semin Oncol* 1997; 24 (Supl. 2): S65-7.
- Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with radiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4048-53.
- Joerger M, Warzinek T, Klaeser B, Kluckert T, Schmid HP, Gillissen S. Major tumor regression after paclitaxel and carboplatin polychemotherapy in a patient with advanced penile cancer. *Urology* 2004; 63: 778-80.
- Viren M, Liipo K, Ojala A, Helle L, Hinkka S, Huovinen R, et al. Carboplatin and etoposide in extensive small cell lung cancer. *Acta Oncol* 1994; 33: 921-4.
- Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1860-70.
- Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3016-24.
- Langer CJ, Gandara DR, Calvert P, Edelman MJ, Ozols RF. Gemcitabine and carboplatin in combination: An update of phase I and phase II studies in non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (Supl. 4): S12-8.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelly JM, Rodríguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
- Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg P, Goldbloom EP, Burroughs JN, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 520-8.