



Antonin Schmitt
MCU-PH Pharmacologie,
Service pharmacie, Centre
Georges François Leclerc,
1, rue Pr Marion, BP 77980,
21079 Dijon Cedex, France
<aschmitt@cglf.fr>

Place du suivi thérapeutique pharmacologique dans la prise en charge des patients traités par anticancéreux

Résumé

Le suivi thérapeutique pharmacologique correspond à l'individualisation des doses en mesurant l'exposition des patients et en la comparant à une cible thérapeutique. Il est utilisé en oncologie depuis de nombreuses années et a d'abord été développé pour des cytotoxiques tels que le méthotrexate. Pour ce dernier, il s'agissait en réalité de s'aider des concentrations sanguines en méthotrexate pour adapter les doses de bicarbonate de sodium et d'acide folinique à administrer. Depuis lors, le suivi est utilisé pour d'autres cytotoxiques, tels que le 5-fluorouracile, mais aussi pour des molécules plus récentes, telles que certains inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, sunitinib, etc.). En dépit de son intérêt de plus en plus reconnu, il existe certaines contraintes qui entraînent une limite dans son application ; il est souvent réservé aux centres hospitaliers universitaires (CHU) ou centres de lutte contre le cancer (CLCC).

L'oncologie fait partie des domaines dans lesquels la recherche clinique est la plus développée [1]. Les agents anticancéreux représentent 20 à 30 % des nouveaux médicaments approuvés et, en 2018, 19 nouveaux médicaments ont été approuvés par l'Agence européenne du médicament (EMA). Ces dernières années ont été marquées par l'apparition de l'immunothérapie (les inhibiteurs de *checkpoints* qui permettent une augmentation de l'activité anti-tumorale du système immunitaire), ainsi que de la thérapie cellulaire (*CAR-T cells*). Actuellement, près de 170 médicaments sont

disponibles de par le monde pour le traitement du cancer.

Les agents anticancéreux peuvent être subdivisés en différentes classes : les cytotoxiques (communément appelés chimiothérapie), l'hormonothérapie, les thérapies ciblées, les immunothérapies et la thérapie cellulaire. En fonction des traitements, les modalités d'administration varient. D'un point de vue pratique, les anticancéreux restent majoritairement administrés par voie intraveineuse à l'hôpital de manière discontinue (c'est-à-dire une administration par semaine, toutes les deux semaines, toutes les trois, etc.). Il faut toutefois noter que l'avènement des thérapies ciblées a changé le paradigme d'administration des médicaments anticancéreux.

Tirés à part : A. Schmitt

En effet, une grande partie des thérapies ciblées se prend par voie orale de manière quotidienne, majoritairement de manière continue, et en ambulatoire ; il s'agit principalement de molécules appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Pour ce qui est du choix de la dose administrée, pour des raisons historiques, mais rarement fondées sur de solides bases scientifiques, il se fait en fonction de marqueurs morphologiques, tels que la surface corporelle ou le poids. La raison sous-jacente vient du fait qu'il est admis que plus l'organisme a une « taille » importante, plus les capacités d'élimination du patient sont élevées. Pour atteindre donc des expositions identiques chez un patient présentant un poids élevé (ou une surface corporelle élevée) et un patient ayant un poids inférieur (ou une surface corporelle plus petite), il faut donner une dose plus importante à ce premier. Cependant, le lien entre morphologie et capacité d'élimination du médicament n'a que rarement été démontré en oncologie. L'avènement des thérapies orales a forcé les industriels du médicament à revenir sur ce schéma de pensée. En effet, devant la complexité d'avoir suffisamment de dosages différents pour un même traitement, ils ont préféré développer des médicaments pour lesquels la dose est identique pour tous les patients, sans prendre en compte les différences de poids ou de surface corporelle. Ce changement de mode de pensée a entraîné des modifications dans le choix de la dose de certains autres traitements. Par exemple, le trastuzumab, lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse, est administré en fonction du poids du patient, alors que la même molécule, par voie sous-cutanée, s'administre à dose fixe. Il est important de comprendre que, quelle que soit la voie d'administration, les capacités d'élimination d'un individu sont les mêmes.

En dépit d'indéniables progrès, force est de reconnaître que les besoins dans le domaine de la prise en charge du cancer restent très importants, que ce soit en termes d'activité thérapeutique (la plupart des cancers métastatiques restent incurables) ou de tolérance. La recherche en oncologie s'intéresse principalement à la recherche et au développement de nouvelles molécules et/ou de nouveaux mécanismes d'action, de facteurs prédictifs de

réponses cliniques ou de toxicités (biomarqueurs). S'il est important de développer ces domaines, il n'en reste pas moins utile de mieux comprendre et de mieux utiliser les molécules déjà sur le marché. Pour ce faire, une meilleure compréhension de leur pharmacocinétique ainsi que des relations pharmacocinétique/pharmacodynamie est un prérequis à ne pas négliger.

■ Pharmacocinétique

Pour comprendre l'importance de ce prérequis, il faut revenir à certaines bases de la pharmacocinétique [2]. Lors de son administration, un médicament se distribue, par le biais de la circulation sanguine, dans l'ensemble de l'organisme : ses tissus cibles, mais aussi les organes de stockage ou d'élimination du médicament. Pour un même médicament, chez un même patient, plus la dose administrée sera importante, plus la quantité de médicament dans l'organisme, ainsi qu'au niveau des tissus cibles, et son efficacité seront élevées. La quantité totale de médicament présente dans l'organisme représente ce qui est communément dénommé « exposition ». Nous pouvons donc conclure que plus l'exposition est importante, plus l'efficacité du médicament le sera. Il faut noter que le médicament sera également en quantité plus importante au niveau des sites responsables de la toxicité du médicament.

S'il est aisé de connaître la quantité de médicament administrée, il est plus complexe de maîtriser l'exposition d'un patient, c'est-à-dire la quantité de médicament présente dans l'organisme. Pour ce faire, il faut réaliser des prises de sang régulières après la prise du médicament afin de mesurer la concentration de médicament dans la circulation sanguine, puis calculer l'aire sous la courbe d'évolution des concentrations en fonction du temps, appelée AUC (*area under the curve*), qui est un marqueur clé de l'exposition. Une manière plus simple d'appréhender l'exposition est de mesurer la concentration résiduelle, c'est-à-dire la concentration juste avant une nouvelle prise du médicament (on utilise couramment le terme « vallée » en antibiothérapie, car il s'agit de la concentration la plus basse obtenue entre deux administrations du médicament).

La réflexion se complique si on ne réfléchit plus à l'échelle d'un patient mais à celle d'une population. En effet, tous les individus n'ont ni les mêmes capacités d'élimination, ni les mêmes capacités de stockage du médicament, ce qui signifie que, pour une même dose, deux individus vont pouvoir présenter des expositions différentes. On parle de variabilité pharmacocinétique interindividuelle. Or, c'est bien souvent l'absence de prise en compte de cette variabilité interindividuelle qui est à l'origine du manque d'efficacité ou de l'importante toxicité de certains traitements chez certains patients. Ceci a très tôt été compris et explique pourquoi la majorité des cytotoxiques sont administrés en fonction de la surface corporelle ou du poids des patients. Cependant, comme nous l'avons précisé plus haut, il n'existe que très rarement de lien entre exposition et poids ou surface corporelle des patients. Des outils, tels que le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), ont donc été développés pour améliorer la prise en compte de la variabilité interindividuelle.

Suivi thérapeutique pharmacologique

Le STP n'est pas une nouvelle aire de recherche. Son histoire débute dans les années 1970, avec l'adaptation de doses de l'antidote du méthotrexate (folinate de calcium) lorsqu'il est administré à fortes doses [3], et a depuis généré une littérature abondante, en lien avec le développement de méthodes analytiques modernes telles que la chromatographie liquide haute performance ou la spectrométrie de masse [4-8]. La place des méthodes analytiques est en effet prépondérante, car l'objectif du STP est d'adapter les doses de médicament chez chaque patient en fonction des expositions individuelles. Pour ce faire, après prise du traitement, un ou plusieurs prélèvements sanguins sont réalisés afin de mesurer l'AUC ou la concentration résiduelle qui seront comparées à des valeurs de référence.

Objectifs du STP

L'objectif du STP est double : il s'agit à la fois de diminuer les toxicités (en limitant les surexpositions),

mais aussi de majorer l'efficacité (en limitant les sous-expositions). Il est encore communément admis, en oncologie, qu'il faut avoir l'exposition la plus importante possible pour avoir la meilleure efficacité (selon l'adage anglais « *the more, the better* »). Bien évidemment, nous comprenons que, si l'exposition est importante, le risque de toxicité le sera également, surtout pour ces médicaments pour lesquels la marge thérapeutique est très étroite [9]. C'est en particulier selon ce rationnel que la dose est déterminée durant les essais cliniques, en vue de la commercialisation. Lors des essais de phase I, le but est de déterminer la dose maximale tolérée, c'est-à-dire la dose la plus forte qui entraînera des effets indésirables sévères chez moins de 20 à 30 % des patients, sans forcément s'intéresser à l'efficacité du médicament [9, 10]. Cette dose est ensuite utilisée durant les autres phases de développement clinique, avec donc un risque de toxicités sévères chez une proportion importante de patients. Or, les toxicités sévères peuvent remettre en cause l'efficacité du traitement, du fait d'une diminution de la dose intensité (dose totale délivrée par semaine ou par mois) ou par une interruption définitive d'un traitement qui aurait pu se révéler efficace à dose optimisée. Les toxicités sont également à l'origine de coûts supplémentaires liés, par exemple, à des hospitalisations non programmées (pour prendre en charge ces effets indésirables) ou à l'utilisation d'antidotes ou de médicaments de soins de support onéreux (glucocorticoides, facteurs de croissance, anti-infectieux, transfusions sanguines, etc.). L'application du STP permet donc de limiter ce risque et de majorer l'efficacité des traitements.

Le STP peut également être utilisé afin de gérer de potentielles interactions médicamenteuses ou encore pour s'assurer de la bonne observance du patient.

Bases nécessaires à la mise en place du STP

Le STP ne peut pas s'appliquer pour toutes les molécules. En effet, en cas d'administration unique, celui-ci n'a pas sa place, car il n'y aura pas nécessité d'adapter les doses. Le STP ne trouve donc son utilité que pour les molécules à administration répétée. Il faut de plus que les molécules présentent une

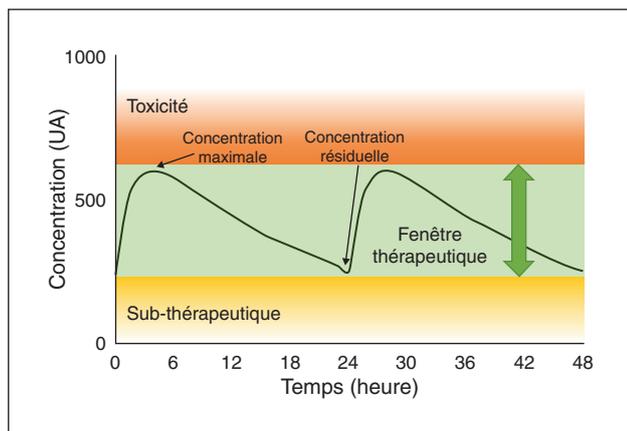


Figure 1. Évolution des concentrations en fonction du temps pour un médicament administré toutes les 24 heures.

variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante.

Le prérequis de base est l'existence d'une relation entre l'exposition et l'efficacité ou la toxicité du médicament afin de pouvoir déterminer des expositions cibles. Pour ce faire, au cours d'études cliniques, il faudra réaliser des prélèvements sanguins chez les patients afin de mesurer la concentration en médicament et, à l'issue de l'étude, relier les expositions à l'efficacité ou à la toxicité du traitement. On obtiendra alors une exposition représentant la norme basse de la fenêtre thérapeutique, pour laquelle si aucune toxicité n'existe aucune efficacité ne sera non plus observée, et une exposition représentant la norme haute de la fenêtre thérapeutique, pour laquelle s'il y a effectivement une efficacité, le risque de toxicité sera important (*figure 1*). En fonction des molécules, les marqueurs d'exposition pourront être la concentration résiduelle, la concentration maximale ou encore l'AUC.

Le STP nécessite également d'avoir à disposition des méthodes analytiques capables d'une quantification rapide du médicament dans le plasma (ou dans le sérum), ainsi que d'un algorithme permettant aux oncologues de déterminer, en fonction de la cible thérapeutique et de l'exposition mesurée, la dose à prescrire.

La méthode la plus robuste pour valider la pertinence du STP est la conduction d'essais cliniques prospectifs randomisés comparant le

bénéfice du STP par rapport à l'adaptation de dose conventionnelle en termes de réduction de la toxicité, mais également d'amélioration de l'efficacité. Enfin, il est à noter que les adaptations de doses basées sur le STP peuvent être considérées comme étant une prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

Applications du STP en oncologie

Si le STP est en pleine expansion, il est déjà couramment utilisé pour certaines molécules, qu'ils s'agissent de cytotoxiques ou de thérapies ciblées (*tableau 1*).

Limites du STP

Si le STP présente un intérêt certain, il faut toutefois noter qu'il présente également certaines limites.

- Il faut disposer d'un laboratoire d'analyses maîtrisant le dosage de ces médicaments (ce qui reste encore relativement rare en dehors des centres hospitaliers universitaires [CHU] ou des centres de lutte contre le cancer [CLCC]). Il faut, de plus, une file active de patients suffisamment importante pour rentabiliser les dosages.
- Les normes sont souvent basées sur des concentrations à des temps précis par rapport à la prise du médicament (souvent des concentrations résiduelles), qui nécessitent donc un prélèvement le plus proche possible de ce temps. Dans le cas des cytotoxiques, cela peut amener à une prolongation de l'hospitalisation par rapport à la durée habituelle afin de pouvoir réaliser ce prélèvement. Pour ce qui est des thérapies orales, qui se prennent de manière quotidienne, il faut que le patient se présente au laboratoire juste avant la prise du médicament, ce qui n'est pas toujours facile à organiser, en particulier si l'on souhaite coupler le prélèvement avec la consultation oncologique (pour éviter un trajet domicile-hôpital uniquement pour le prélèvement). Lorsque la cible est une AUC, il peut même être nécessaire d'obtenir plusieurs prélèvements, ce qui présente les mêmes difficultés. Pour limiter l'impact des temps de prélèvement, certaines équipes ont développé des outils de modélisation

Tableau 1. Principales recommandations de suivi thérapeutique pharmacologique (STP) utilisées en routine.

Molécule	Cible thérapeutique	Relation pharmacocinétique/ pharmacodynamie	Réf.
Méthotrexate	$C_{24h} \leq 1 \mu\text{M}$ $C_{48h} \leq 0,1 \mu\text{M}$ $C_{72h} \leq 0,01 \mu\text{M}$	Toxicité Les cibles permettent de gérer les doses de bicarbonate de sodium et d'acide folinique à administrer	[3]
5-fluorouracile	$20 \leq \text{AUC} \leq 30 \text{ mg.h/l}$	Toxicité	[17]
Imatinib (tumeurs solides)	$C_{\text{res}} \geq 1\ 100 \mu\text{g/l}$	Amélioration de la survie sans progression	[18]
Imatinib (hémopathies malignes)	$C_{\text{res}} \geq 1\ 000 \mu\text{g/l}$	Meilleure réponse moléculaire majeure ou réponse cytogénétique complète	[19]
Pazopanib	$C_{\text{res}} \geq 20\ 000 \mu\text{g/l}$	Amélioration de la survie sans progression	[20,21]
Sunitinib (intermittent)	$C_{\text{res}} \geq 50 \mu\text{g/l}$ (sunitinib + son principal métabolite)	Amélioration de la survie globale	[22]
Sunitinib (continu)	$C_{\text{res}} \geq 37,5 \mu\text{g/l}$ (sunitinib + son principal métabolite)	Amélioration de la survie globale	[22]

AUC : aire sous la courbe d'évolution des concentrations en fonction du temps ; C_{XXh} : concentration XXh après le début de la perfusion ; C_{res} : concentration résiduelle.

pharmacocinétique permettant d'extrapoler une concentration résiduelle à partir de n'importe quelle concentration, à la condition expresse de disposer de certaines informations (date de début de traitement, historique de dose, rythme d'administration, date et heure de dernière prise, date et heure de prélèvement, etc.). Dans tous les cas, il est toujours intéressant de relever ces informations sur les bons de demande afin d'aider le biologiste dans son interprétation du résultat.

- Les molécules ne sont pas toujours stables après prélèvements et ces derniers doivent être techniqués rapidement. Par exemple, le 5-fluorouracile (5-FU) nécessite d'être centrifugé dans la demi-heure suivant le prélèvement afin d'éviter la dégradation de ce dernier. Une fois centrifugé, pour les mêmes raisons de stabilité, les prélèvements doivent souvent être congelés à $-20\ ^\circ\text{C}$.
- Enfin, cette approche n'empêche pas les toxicités immédiates liées à la ou les premières prises du médicament. En effet, pour pouvoir mettre en place le STP, il faut que le patient ait pris au moins une fois son traitement (voire plusieurs fois afin d'être à l'état d'équilibre). Si la dose initiale

a été surévaluée, le patient pourrait présenter une toxicité immédiate, pouvant être dans certains cas létale. Nous allons voir, dans la partie suivante, que certaines stratégies ont été mises en place afin de limiter ce risque.

Autres stratégies d'adaptation de dose basées sur un rationnel pharmacocinétique

Il semble difficile, dans un article traitant de la pharmacocinétique des médicaments, de ne pas aborder les stratégies d'adaptation de dose *a priori*, c'est-à-dire avant toute administration du médicament.

Fluopyrimidines (5-FU et capécitabine)

Le 5-FU est un analogue pyrimidique utilisé par voie intraveineuse dans le traitement de diverses tumeurs solides (cancers colorectaux, de l'estomac, ORL). Du fait de sa très courte demi-vie (20 minutes), le 5-FU est principalement utilisé en perfusion

continue sur plusieurs jours (de deux à cinq jours). Il présente une très importante variabilité interindividuelle, en faisant un très bon candidat pour le STP. Cependant, certains patients, du fait d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), vont présenter, dès la première administration, une toxicité sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital [11, 12]. Cette enzyme est impliquée dans le métabolisme du 5-FU et est responsable de la dégradation de près de 80 % de la dose de 5-FU administrée, avant que ce dernier ne rejoigne la circulation sanguine. Chez les patients déficitaires, l'exposition sera donc très fortement majorée. Ce déficit est dû à une mutation sur le gène codant la DPD (gène *DPYD*) et peut donc être investigué en pré-thérapeutique par le biais d'un génotypage ou d'un phénotypage. À l'issue de cet examen, les patients vont être caractérisés comme non déficitaires, partiellement déficitaires ou déficitaires complets, et la dose initiale sera adaptée en fonction (voire contre-indiquée chez les déficitaires complets).

La capécitabine est un antimétabolite utilisé dans les cancers du sein et colorectaux. Il s'agit d'un précurseur du 5-FU par voie orale qui, *via* différentes étapes de métabolisme, se transformera en 5-FU. Elle est par conséquent soumise aux mêmes contraintes que le 5-FU par rapport à la DPD.

L'Agence de sécurité des médicaments et produits de santé (ANSM) impose, depuis décembre 2018, une évaluation pré-thérapeutique de l'activité de la DPD par le dosage de l'uracilémie chez tous les patients amenés à recevoir une fluoropyrimidine [13].

Carboplatine

Le carboplatine est un agent alkylant utilisé pour la prise en charge de diverses tumeurs solides (ovaire, poumon, etc.), pour lequel des relations AUC/toxicité mais aussi AUC/efficacité, ont été démontrées [14]. Le carboplatine présente une grande variabilité interindividuelle, principalement liée à son élimination par voie rénale qui représente sa principale voie d'élimination. Il existe des formules, basées sur l'évaluation du débit de filtration glomérulaire, qui permettent d'estimer chez un individu donné sa clairance (vitesse

d'élimination) en carboplatine (formule de Calvert ou de Chatelut [15, 16]). Le calcul de la dose se fera en multipliant l'AUC (prescrite par le médecin, en lien avec le risque de toxicité qu'il est prêt à prendre et le rythme d'administration) et la clairance d'élimination du carboplatine calculée.

Conclusion

Le STP, déjà bien ancré pour certaines molécules telles que le méthotrexate ou l'imatinib, est une approche en plein développement. Son intérêt est de plus en plus reconnu par la communauté médicale, en dépit de certaines limites qui doivent toutefois être levées pour permettre son déploiement à une plus grande échelle.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Moser J, Verdin P. Trial watch: burgeoning oncology pipeline raises questions about sustainability. *Nat Rev Drug Discov* 2018 ; 17(10) : 698-9.
2. Chatelut E. *Pharmacocinétique: les fondamentaux*. Edimark-Datebe, 2018.
3. Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, Rosenberg SA, Chabner BA. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med* 1977 ; 297(12) : 630-4.
4. Eksborg S, Ehrsson H. Drug level monitoring: cytostatics. *J Chromatogr* 1985 ; 340 : 31-72.
5. Moore MJ, Erlichman C. Therapeutic drug monitoring in oncology. Problems and potential in antineoplastic therapy. *Clin Pharmacokinet* 1987 ; 13(4) : 205-27.
6. Bardin C, Veal G, Paci A, *et al*. Therapeutic drug monitoring in cancer—are we missing a trick? *Eur J Cancer* 2014 ; 50(12) : 2005-9.
7. Paci A, Veal G, Bardin C, *et al*. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1—cytotoxics. *Eur J Cancer* 2014 ; 50(12) : 2010-9.
8. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, *et al*. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two—targeted therapies. *Eur J Cancer* 2014 ; 50(12) : 2020-36.
9. Mathijssen RHJ, Sparreboom A, Verweij J. Determining the optimal dose in the development of anticancer agents. *Nat Rev Clin Oncol* 2014 ; 11(5) : 272-81.
10. Moreau-Bachelard C, Coquan E, Le Tourneau C. Imputability of adverse events to anticancer drugs. *N Engl J Med* 2019 ; 380(19) : 1873-4.
11. Tsalic M, Bar-Sela G, Beny A, Visel B, Haim N. Severe toxicity related to the 5-fluorouracil/leucovorin combination (the Mayo Clinic regimen): a prospective study in colorectal cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2003 ; 26(1) : 103-6.

12. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, *et al.* Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015 ; 16(16) : 1639-50.
13. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). *Traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capecitabine) et déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) : l'ANSM invite les professionnels de santé à appliquer les nouvelles recommandations émises par l'INCa et la HAS - Point d'information.* ANSM, 2018.
14. Schmitt A, Gladieff L, Laffont CM, *et al.* Factors for hematopoietic toxicity of carboplatin: refining the targeting of carboplatin systemic exposure. *J Clin Oncol* 2010 ; 28(30) : 4568-74.
15. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, *et al.* Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989 ; 7(11) : 1748-56.
16. Chatelut E, Canal P, Brunner V, *et al.* Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87(8) : 573-80.
17. Lemaitre F, Goirand F, Launay M, *et al.* Suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer. *Bull Cancer* 2018 ; 105(9) : 790-803.
18. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, *et al.* Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(19) : 3141-7.
19. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, *et al.* Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008 ; 111(8) : 4022-8.
20. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, *et al.* Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2014 ; 111(10) : 1909-16.
21. Verheijen RB, Bins S, Mathijssen RHJ, *et al.* Individualized pazopanib dosing: a prospective feasibility study in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22(23) : 5738-46.
22. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 ; 66(2) : 357-71.