

Manejo de la toxicidad asociada a terapias dirigidas

S. HERNANDO POLO

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

RESUMEN

A finales del siglo XX se descubrieron los oncogenes, lo que supuso el inicio de un rápido desarrollo de la oncología molecular. Actualmente disponemos de una gran variedad de terapias dirigidas que actúan de forma más selectiva que la quimioterapia clásica sobre dianas moleculares presentes en las células tumorales o en el sistema inmunológico.

Sin embargo, estas nuevas terapias también asocian eventos adversos que inicialmente suelen ser leves y reversibles, pero que si no se detectan precozmente dejarán secuelas a largo plazo. El beneficio de estos tratamientos depende en muchos casos de que se administren de forma muy prolongada, por lo que es fundamental evitar suspensiones inadecuadas.

Predominan los efectos tóxicos cutáneo-mucosos, digestivos, endocrinológicos, respiratorios y generales, como son astenia y artromialgias. Es importante la monitorización periódica de determinados parámetros clínicos y analíticos. Su tratamiento habitualmente requiere descansos terapéuticos (preferiblemente transitorios) y reducciones del nivel de dosis. En la toxicidad relacionada con la inmunoterapia, tiene especial relevancia el tratamiento inmunosupresor, inicialmente corticoideo.

PALABRAS CLAVE: Terapia dirigida. Inmunoterapia. Toxicidad. Eventos adversos. Inhibidores de *checkpoint*. Eventos inmunomediados.

ABSTRACT

At the end of the twentieth century oncogenes were discovered, which is the beginning of a rapid development of molecular oncology. We currently have a wide variety of targeted therapies, which act based on tumor molecular abnormality or immune check point, compared with traditional chemotherapies.

However, these new therapies also associate adverse events, which are initially mild and reversible, but if they are not detected early, they will leave long-term sequelae. The efficacy of these treatments depends in many cases on them being administered very long, so it is essential to avoid inadequate suspensions

The most common toxicities are cutaneous, digestive, endocrinological, respiratory or general effects such as asthenia and arthromialgia. Therapeutic monitoring of certain clinical and analytical parameters is very important. Their treatment usually requires therapeutic breaks and dose level reductions. In immune related toxicity, we often need immunosuppressive treatment, preferably corticoid therapy.

KEYWORDS: Targeted therapy. Immunotherapy. Toxicity. Adverse events. Checkpoint inhibitors. Immunologic related adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La oncología, a lo largo del siglo xx, ha desarrollado numerosos fármacos quimioterápicos para el tratamiento del cáncer. Estos fármacos no actúan exclusivamente sobre las células tumorales, por lo que conllevan una elevada toxicidad.

En 1989, Varmus y Bishop recibieron el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento del origen celular de los oncogenes retrovirales (1). A partir de ese momento, los conocimientos sobre el genoma y sobre las mutaciones asociadas al cáncer crecieron de forma exponencial, lo que contribuyó al desarrollo de la oncología molecular en las últimas décadas (2).

En 1983 se describió el oncogén *her2/neu* y en 1998 la FDA aprobó el trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico como primera terapia dirigida (3). Desde ese momento se inició la carrera hacia la medicina personalizada con el desarrollo de numerosas terapias (4).

La oncología ha dado un giro de 360°, así como la toxicidad asociada a sus tratamientos. La terapia dirigida tiene un mejor perfil de toxicidad, pero no es un tratamiento inocuo. Además, son tratamientos a menudo crónicos, por lo que una larga exposición favorece el desarrollo de algunos eventos secundarios, en su mayoría reversibles si son diagnosticados y manejados de forma precoz. El diagnóstico tardío de estos eventos puede suponer la discontinuidad de un tratamiento potencialmente eficaz y la aparición de secuelas permanentes que limiten tratamientos posteriores.

En esta revisión se repasan los principales eventos adversos asociados a los grandes grupos de terapias dirigidas (tanto anticuerpos moleculares como inhibidores de tirosina quinasa) (4), como son los inhibidores de *Her2*, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), inhibidores de ALK (reordenamiento del gen del linfoma anaplásico), inhibidores de VEGFR (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), inhibidores de mTOR (rapamicina en células de mamífero), inhibidores de la proteína de fusión BCR/ABL, inhibidores de PARP (polimerasa pol-ADP-ribosa), inhibidores de BRAF y MEK, inhibidores de IGFR (receptor del crecimiento de fibroblastos), enfortumab vedotina y, por último, los inhibidores de puntos de control del sistema inmune (CTLA4 y PD1) o inmunoterapia.

PAUTAS GENERALES

Los eventos adversos se gradúan del 1 al 4, habitualmente siguiendo la escala CTCAE, que se actualiza periódicamente (5). De acuerdo con el grado de toxicidad pueden facilitarse unas recomendaciones terapéuticas generales, que se recogen en la tabla I.

TABLA I
RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS GENERALES
EN EL MANEJO DE LA TOXICIDAD POR TERAPIA
DIRIGIDA

<i>Grado de toxicidad CTCAE</i>	<i>Descripción</i>	<i>Recomendación terapéutica</i>
Grado 1	Asintomático	Vigilancia estrecha en 3-5 días
		Tratamiento sintomático
		Continúa tratamiento
Grado 2	Moderado-leve	Tratamiento sintomático
		Descanso terapéutico
		Reiniciar a dosis plenas (grado \leq 1)
Grado 3	Sintomatología grave	Tratamiento sintomático
		Descanso terapéutico
		Reiniciar con reducción de dosis
Grado 4	Riesgo vital	Tratamiento sintomático
		Suspensión definitiva de la terapia dirigida

INHIBIDORES DE *HER2*

HER2 es un oncogén implicado en la regulación del ciclo celular que se sobreexpresa en el 25 % de los cánceres de mama. Su sobreexpresión es un factor predictivo de respuesta a estos fármacos. Disponemos de varios, como el trastuzumab, el pertuzumab, el lapatinib y el anticuerpo conjugado ado-trastuzumab emtansina. Se trata de fármacos con buen perfil de toxicidad en los que destaca la cardiotoxicidad como efecto adverso más relevante, fundamentalmente asociada de trastuzumab y lapatinib.

La cardiotoxicidad típica supone un descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), habitualmente asintomática. No es dosis dependiente y es reversible, a diferencia de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (6).

Se han descrito factores predisponentes, como el tratamiento previo (y, sobre todo, concomitante) con antraciclinas, la presencia de HTA, la diabetes y cardiopatía previa.

Recomendaciones de seguimiento: se recomienda medición de FE basal (preferiblemente mediante ecocardiograma, aunque también puede calcularse mediante angiografía radioisotópica o MUGA) y repetir trimestralmente mientras dure el tratamiento con trastuzumab; semestralmente durante los siguientes dos años y anualmente hasta completar cinco años si se administran también antraciclinas.

El tratamiento debe interrumpirse en cualquiera de estos tres supuestos:

1. Sintomatología de insuficiencia cardíaca.
2. FEVI menor de 55 %.
3. Disminución de la FEVI de al menos el 10 % respecto a la basal o del 5 % si es sintomático.

La FE debe reevaluarse tres semanas después y hay que reiniciar el tratamiento en función del equilibrio riesgo-beneficio (7).

En casos de insuficiencia cardíaca sintomática (incidencia del 1 %), debe tratarse de la forma habitual, incluyendo diuréticos, IECA o ARA II y betabloqueantes. Se encuentra en estudio la administración preventiva de estos fármacos antes del tratamiento con trastuzumab (3).

También se han descrito la aparición de arritmias y prolongación del intervalo QT, especialmente cuando se administran con otros fármacos que potencien estos efectos.

Otros eventos comunes, sobre todo con el lapatinib, incluyen toxicidad de tipo digestivo (diarrea y transaminitis) y de tipo cutáneo (eritrodisestesia palmo-plantar y reacción acneiforme). El manejo de la toxicidad cutánea se describe en detalle en el apartado de inhibidores de EGFR.

Asociadas a la administración de pertuzumab, se han objetivado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas y tormenta de citoquinas (se describe posteriormente en el apartado de inmunoterapia) (8).

INHIBIDORES DE EGFR

El factor de crecimiento epidérmico es clave en la proliferación de las células tumorales y uno de los primeros estudiados como diana terapéutica. Disponemos de dos tipos de fármacos:

- Los TKI (inhibidores tirosina quinasa) son fármacos indicados en el tratamiento del cáncer de pulmón no de células pequeñas con mutaciones activadoras del EGFR. Disponemos de varios fármacos: los de primera generación (gefitinib y erlotinib) y los de segunda y sucesivas (afatinib, osimertinib y dacomitinib) (9).
- Los anticuerpos moleculares contra EGFR, indicados en el tratamiento de tumores digestivos sin mutación en *KRAS* y de cabeza y cuello; entre ellos, el cetuximab y el panitumumab (10).

En ambos grupos farmacológicos predominan la toxicidad cutánea y la digestiva tipo diarrea. Como diferencia fundamental entre ambos grupos, destaca la posibilidad, aunque infrecuente, de reacciones de hipersensibilidad y tormenta de citoquinas con los anticuerpos anti-EGFR, y que se describe en detalle en el apartado de inmunoterapia (8).

TOXICIDAD CUTÁNEA

Es el evento adverso más precoz (dos semanas) y el más frecuente, descrito hasta en el 80 % de los casos. Se ha estudiado su papel como factor predictivo de respuesta.

La alteración cutánea más frecuente es el *rash* acneiforme y de forma algo más tardía, xerosis, paroniquia y tricomelia.

Podemos distinguir tres grados de toxicidad (11, 12):

- Leve: eritema y sequedad mínimamente sintomática.
- Moderada: eritema, pápulas y pústulas. Limita parcialmente la actividad diaria. Uñas: eritema y dolor con supuración periungueal.
- Severa: intolerable para el paciente por extensión y sintomatología. Resulta imprescindible realizar un descanso terapéutico hasta la mejoría de la toxicidad.

Al ser un evento tan frecuente, se recomienda el inicio de un tratamiento preventivo ante síntomas mínimos (eritema, picor o sequedad), en los que debe adiestrarse al paciente.

Las medidas básicas de prevención incluyen:

- Uso diario de loción hidratante con emolientes, y preferiblemente con antimicrobianos, que sustituyan al jabón.
- Aplicación de vaselina en la zona periungueal y adecuado cuidado e higiene de las uñas, evitando manicuras y pedicuras.
- Crema solar con SFP 50 debido a que la radiación ultravioleta empeora el acné y para evitar daños (debido a la fotosensibilidad asociada a las tetraciclinas).
- Ante mínima sintomatología, deberá iniciarse tratamiento con corticoides tópicos y con tetraciclinas orales y mantenerlo un mínimo dos semanas. Además, podrá asociarse antihistamínico como tratamiento sintomático para el prurito.

ENTERITIS

Es uno de los eventos adversos más comúnmente asociados a cualquier tipo de tratamiento oncológico y su diagnóstico y su tratamiento no difieren del asociado a la diarrea producida por quimioterápicos clásicos. Más frecuente con afatinib y dacomitinib.

Habitualmente aparece en grado leve y suele controlarse con medidas dietéticas y fármacos como loperamida.

OTROS

Se describen otros eventos adversos, entre los que destacan la astenia, la transaminitis y la neumonitis. Más adelante en este artículo se describe el manejo de estos eventos, comunes a otros fármacos.

INHIBIDORES ALK

Los inhibidores de ALK están indicados en el tratamiento de cáncer de pulmón no de células pequeñas con reordenamientos aberrantes del gen ALK.

Disponemos de varios fármacos de este grupo, como crizotinib, alectinib, brigatinib, ceritinib y lorlatinib (13). Su perfil de toxicidad es en muchos aspectos superponible al de los TKI anti-EGFR. Destacan los siguientes eventos:

ENTERITIS

Cursa con diarrea y malestar digestivo. Destaca por frecuencia e intensidad la diarrea asociada a ceritinib, que puede condicionar el abandono terapéutico hasta en el 9 % de los casos.

Su manejo es similar al de cualquier diarrea tóxica, con loperamida, hidratación y reposo digestivo. En caso de persistencia de grado 2 o superior, se recomienda suspender el tratamiento hasta la mejoría y reiniciar con reducción de dosis (13).

HEPATOTOXICIDAD

Es un evento frecuente, en la mayoría de las ocasiones reversible y leve, al menos inicialmente (14).

Seguimiento recomendado: realizar bioquímica hepática quincenal durante los primeros dos meses de la terapia y posteriormente de forma mensual.

El tratamiento debe suspenderse de forma definitiva si las transaminasas superan entre tres y cinco veces el límite de la normalidad (LSN) en función de si asocia o no elevación de la bilirrubina ($2 \times$ LSN).

NEUMONITIS

Evento infrecuente, pero grave, más destacado con brigatinib, con incidencias del 3-9 %. Se describe en detalle en el apartado de anti-VEGFR.

CARDIOTOXICIDAD

Importante por su relevancia, aunque mayoritariamente ocurre de forma asintomática. Se ha descrito la aparición de bradicardia sinusal y prolongación del intervalo QT hasta en el 10-20 % de las ocasiones según el fármaco implicado. Resulta más frecuente con brigatinib, ceritinib y crizotinib (15).

Recomendación de seguimiento: realizar electrocardiograma basal y repetir posteriormente en caso de desarrollo de bradicardia o clínica cardiológica, especialmente cuando de forma concomitante el paciente reciba otros fármacos que potencien estos efectos, como los betabloqueantes.

Interrupción del tratamiento: en caso de bradicardia o alteración del QT sintomática o asintomática de grado 3. Reintroducir sin reducción en grado 2; en grados superiores, puede mantenerse la dosis si existiera otro factor precipitante que pueda eliminarse (como, por ejemplo, betabloqueantes).

HTA

Sobre todo con el brigatinib (16). Se relaciona potencialmente con cardiotoxicidad. Se describe su manejo en el apartado de terapia anti-VEGFR.

MIALGIAS

Se ha descrito este efecto con alectinib y brigatinib; incluso puede cursar con daño muscular, motivo por el que se recomienda control analítico con CPK durante el primer mes de tratamiento. Se recomienda asociar analgesia de forma individualizada.

TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA (ANTI-VEGFR)

El factor de crecimiento del endotelio vascular es clave en la producción de angiogénesis tumoral y, de forma secundaria, en la proliferación y en la diseminación de células tumorales. Disponemos de dos tipos de fármacos:

- TKI anti-VEGFR. Son habitualmente inhibidores multiquinasa indicados fundamentalmente en cáncer renal, tiroideo y tumores neuroendocrinos. Incluyen, entre otros, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, vandetanib, regorafenib, lenvatinib y cabozantinib (17).
- Anticuerpos moleculares contra VEGFR, entre los que figura el bevacizumab, con diversas indicaciones clínicas para el tratamiento del cáncer de cérvix, de ovario, renal, colorrectal y de glioblastoma, entre otras (18). Existen otros anticuerpos

que actúan en esta vía, como ramucirumab y aflibercept (19).

Son efectos tóxicos de clase los relacionados con el sistema cardiovascular (20). Entre otros, podemos destacar:

HTA

Definida como TA > 130/80 mmHg de forma mantenida. Es un evento frecuente, precoz y dosis dependiente.

Recomendación de seguimiento: monitorización basal de TA y, posteriormente, de forma semanal.

Prevención: se recomienda tener un buen control basal de los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo HTA previa.

Recomendación terapéutica: Con HTA de grado 2 o superior (> 140/90 mmHg) se recomienda una dieta baja en sal y tratamiento antihipertensivo, que deberá ir asociándose en este orden: IECA o ARA II, diuréticos, betabloqueantes (precaución con pazopanib por riesgo de interacción y prolongar intervalos QT/PR) y calcioantagonistas dihidropirimidínicos como el amlodipino y nitratos, especialmente con antecedentes de cardiopatía isquémica.

Interrupción del tratamiento antiangiogénico: debe suspenderse en los grado 3 y 4 o en grado 2 persistente, intentando reintroducir a dosis plenas.

PROTEINURIA

Se desarrolla en el 65 % de los casos, sobre todo asociada a bevacizumab. Suele preceder al desarrollo de hipertensión.

Recomendaciones: debe realizarse estudio de orina basal y antes de cada ciclo. Si se alcanza proteinuria de grado 2, debe realizarse estudio de orina de 24 horas.

Interrupción del tratamiento: se indica descanso terapéutico transitorio en proteinuria de grados 2 y 3 y definitivamente si se desarrolla un síndrome nefrótico (> 3,4 g/orina de 24 horas).

CARDIOTOXICIDAD

Infrecuente en su forma sintomática (1-2 %), pero llega a frecuencias del 25 % en asintomáticos, en los que se objetiva descenso de la FEVI. También se han descrito arritmias y prolongación de intervalos PR y QT (6,21).

Recomendación de seguimiento: en pacientes con cardiopatía previa o con factores de riesgo cardiovascular, debe realizarse estudio basal con electrocardiograma y ecocardiograma, que se repetirán trimestralmente.

Recomendaciones terapéuticas: se recomiendan medidas habituales de manejo de la insuficiencia cardíaca o arritmias. Se recomienda una estrecha colaboración con el servicio de cardiología, especialmente en casos graves.

Interrupción del tratamiento: debe suspenderse cuando la FE sea inferior a 50 % o se objetive una disminución de al menos un 20 % respecto al control previo. En casos de toxicidad de grado 4, debe suspenderse definitivamente.

FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS

Se asocian eventos tromboticos arteriales, principalmente tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis venosa profunda (aunque la relación con el tratamiento antiangiogénico está más en duda en los eventos venosos). Especialmente asociados con bevacizumab y aflibercept, en personas mayores de 65 años y con antecedentes previos de eventos tromboticos (22).

Recomendaciones terapéuticas: el tratamiento fundamental es la anticoagulación, fundamentalmente con heparinas de bajo peso molecular. Además, tratamiento sintomático, asociando oxigenoterapia, soporte hemodinámico y medidas antiedema.

Interrupción del tratamiento: transitoria en casos de trombosis venosa y definitiva en caso de TEP severo y en eventos arteriales de otro tipo. Individualmente puede valorarse su reintroducción en función del riesgo-beneficio.

HEMORRAGIAS

Asociadas a la terapia antiangiogénica es frecuente la aparición de epistaxis y la gingivorragia; otros tipos de sangrado son menos frecuentes. Como recomendaciones terapéuticas debe valorarse taponamiento local y corrección de factores precipitantes como trombopenia o coagulopatía.

PERFORACIÓN GASTROINTESTINAL Y FÍSTULAS VISCERALES

Son una urgencia quirúrgica y tienen una elevada mortalidad, de hasta el 50 %. Están relacionadas fundamentalmente con el bevacizumab. Son factores predisponentes la cirugía o la radioterapia abdominal reciente, así como la presencia de carcinomatosis peritoneal.

Recomendación: debe instruirse al paciente en la sintomatología de alarma (dolor abdominal brusco, fiebre y vómitos) para solicitar precozmente atención médica urgente.

El diagnóstico se realiza ante cuadro de abdomen agudo asociado a elevación de reactantes de fase aguda y confirmación en TAC abdominal.

Tratamiento: medidas de estabilización hemodinámica, antibioterapia de amplio espectro, reposo digestivo y cirugía reparadora urgente.

HEMATOTOXICIDAD

A diferencia de la clásica toxicidad hematológica, las nuevas terapias producen fundamentalmente linfopenia, lo que favorece las infecciones por gérmenes oportunistas e infecciones virales.

Recomendaciones: en caso de linfopenia febril, debe descartarse infección viral activa e iniciar tratamiento antiviral si existe. Este efecto merece especial atención en el contexto actual de pandemia por la COVID.

HIPOTIROIDISMO

Es un efecto de clase, fundamentalmente asociado a los TKI.

Recomendaciones: realizar estudio tiroideo basal y monitorizar posteriormente cada 4-12 semanas. Su tratamiento es superponible al recomendado en el hipotiroidismo asociado a inmunoterapia, comentado posteriormente en este artículo.

HEPATOTOXICIDAD

Evento asociado a los TKI, especialmente con el pazopanib. Recomendación: realizar bioquímica hepática basal y repetirla quincenal o mensualmente según el fármaco implicado.

Tratamiento: se actuará según el grado de toxicidad, de forma similar a lo recomendado en el apartado de los inhibidores de ALK.

LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE

Se trata de una toxicidad neurológica aguda de baja incidencia que cursa con cefalea, convulsiones, pérdida de agudeza visual, HTA y lesiones simétricas hiperintensas en la RMN cerebral.

Prevención: tratamiento adecuado de la hipertensión arterial.

Tratamiento: debe suspenderse el tratamiento antiangiogénico y reiniciarse a dosis plenas tras la recuperación.

TOXICIDAD CUTÁNEA (SÍNDROME MANO-PIE)

Es un efecto de clase asociado a los TKI que consiste en la aparición de ampollas y, posteriormente, de lesiones

hiperqueratósicas dolorosas en zonas de presión y flexuras. Aparece precozmente, en las primeras semanas de tratamiento (12,23).

Recomendación: es importante instruir al paciente y recomendarle el uso de ropa y de calzado cómodo y flexible, además de una adecuada higiene personal. Antes del inicio del tratamiento se recomienda la eliminación de lesiones hiperqueratósicas previas en una unidad de podología; sin embargo, no se recomienda la eliminación de estas lesiones una vez iniciada la terapia.

Recomendaciones terapéuticas: deben emplearse cremas hidratantes con agentes queratolíticos como la urea o el ácido acetilsalicílico, corticoterapia tópica y analgesia de forma individualizada.

Interrupción del tratamiento: con toxicidad de grado 2 puede continuarse el tratamiento con reducción de dosis hasta la recuperación y posteriormente reescalar al nivel inicial de dosis. En grado 3 o superior es necesario realizar descanso terapéutico y posteriormente reintroducirlo con dosis reducidas.

DECOLORACIÓN DE PIEL Y DEL PELO

Aunque no pone en riesgo la salud del paciente, por su relevancia estética es conveniente dar información adecuada (24). Es reversible y no requiere ningún tratamiento específico.

INHIBIDORES DE mTOR

Son fármacos que bloquean la proliferación celular y están indicados en el tratamiento del cáncer renal, en los tumores neuroendocrinos y en el cáncer de mama. Actualmente disponemos del everolimus y el temsirolimus. Entre sus efectos secundarios destaca la toxicidad metabólica y los siguientes:

EVENTOS METABÓLICOS

Se ha descrito hiperglucemia (25), dislipemia, hipofostatemia y elevación asintomática de enzimas pancreáticas. Se recomienda la realización de analítica antes de cada ciclo para monitorizar estos aspectos, pero el seguimiento de enzimas pancreáticas no es necesario.

La hiperglucemia, más frecuente en pacientes previamente diabéticos, debe tratarse de acuerdo con las guías habituales de manejo de pacientes diabéticos. Se recomienda dieta cardiosaludable, ejercicio físico y tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.

La hipertrigliceridemia es un evento con menor riesgo de complicaciones agudas. Su tratamiento con fármaco hipolipemiente, para evitar complicaciones cardiovasculares a largo plazo, debe indicarse en función

de la supervivencia esperable del paciente. Sin embargo, sí debe tratarse una hipertrigliceridemia severa, por encima de 500 mg/dl, por su relación con episodios de pancreatitis aguda.

La hipofosfatemia ocurre en el 8 % de los casos. Deben monitorizarse mensualmente los niveles de fósforo, de magnesio y de calcio y suplementarse oralmente en caso de déficit. En hipofosfatemias severas, inferiores a 1 mg/dl, debe suspenderse el tratamiento y administrarse suplementos endovenosos.

NEUMONITIS INTERSTICIAL

Trastorno inflamatorio difuso de la vía aérea inferior. Aparece entre los dos y los cuatro meses desde el inicio del tratamiento, mayoritariamente subclínica.

Su diagnóstico y su tratamiento son superponibles al de la neumonitis inmunomediada, descrita posteriormente en este artículo.

TOXICIDAD CUTÁNEA (RASH MACULOPAPULAR EN ZONAS EXPUESTAS) Y MUCOSA (MUCOSITIS ORAL)

Se recomiendan medidas preventivas, como evitar tóxicos y fotoexposición, así como tratamiento de apoyo con corticoterapia tópica, antihistamínicos y enjuagues orales con formulaciones que contengan dexametasona, antimicrobianos y anestésicos (26).

INHIBIDORES DE PARP

Disponemos de cuatro fármacos IPARP, indicados en tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario y en desarrollo en otros tumores, con mutación somática o germinal en genes *BRCA* 1 o 2. Estos cuatro fármacos son olaparib, niraparib, rucaparib y veliparib (27).

Aunque presentan un perfil de toxicidad favorable, pueden presentar toxicidad de grados 3-4, fundamentalmente hematológica (28).

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Afecta de forma más relevante a la serie roja y a las plaquetas. Suele ocurrir dentro del primer mes de tratamiento y el fármaco que produce mayor toxicidad hematológica es el niraparib. En los estudios iniciales se describió una mayor incidencia de síndrome mielodisplásico o leucemia aguda; sin embargo, en estudios posteriores no se encontraron diferencias con la rama control.

Se observa anemia en el 35-50 % de los casos, trombopenia en el 60 % y neutropenia en el 30 % de los pacientes tratados con niraparib. Aproximadamente

la mitad de los casos son de grado 3-4. Con otros IPARP el porcentaje de toxicidad hematológica, especialmente de grado severo, es considerablemente inferior.

Debido a la importante toxicidad hematológica asociada a niraparib, se recomienda:

- Hemograma semanal durante el primer mes y cada vez que se reinicie el fármaco tras un descanso terapéutico. Con los otros fármacos IPARP puede realizarse un control mensual desde el inicio.
- Ajustar la dosis inicial a criterios radar (dosis de 200 mg/día si el peso es menor de 77 kg o el recuento plaquetario basal < 150000). De esta forma, evitaremos eventos adversos e interrupciones de dosis sin comprometer la eficacia del tratamiento (29).
- En caso de trombopenia de grado 2 y neutropenia y anemia de grado 3 o superiores, debe suspenderse el tratamiento hasta la normalización del recuento y reiniciar con reducción de dosis. En caso de toxicidades hematológicas inferiores, puede reiniciarse con la misma dosis.

TOXICIDAD DIGESTIVA

Predominantemente náuseas y vómitos, que suelen ser manejables con procinéticos y mejoran si se recomienda una toma nocturna en los fármacos de administración única diaria.

TRANSAMINITIS

Con rucaparib se han descrito elevaciones transitorias y precoces de las transaminasas, sin datos de colestasis (fosfatasa alcalina y bilirrubina normales). En este caso, las transaminitis de grado 2 y 3 pueden manejarse con una suspensión transitoria del tratamiento, que se reinicia posteriormente sin reducción de dosis en menos de dos semanas. Si no es posible reiniciar en dos semanas o en casos de toxicidad de grado 3 con signos de colestasis, la reintroducción debe realizarse con descenso de dosis.

INSUFICIENCIA RENAL

Descrita con olaparib y rucaparib. En ocasiones ocurren elevaciones transitorias y autolimitadas de la creatinina, que pueden manejarse con descansos terapéuticos transitorios.

OTRAS

HTA (se recomienda control tensional mensual), astenia, mialgias.

INHIBIDORES DE BRAF Y MEK

Engloban una serie de fármacos indicados fundamentalmente en el tratamiento del melanoma. Su toxicidad predominante es de tipo cutáneo (30).

Hasta en un 20 % de los casos se objetiva la aparición de segundos tumores cutáneos (carcinoma escamoso y queratoacantomas), cuyo tratamiento es quirúrgico (31).

No se ha encontrado mayor incidencia de melanomas, pero sí aparición de lesiones hiperpigmentadas y variaciones en las ya existentes que hay que vigilar estrechamente.

La combinación entre inhibidores BRAF con inhibidores de MEK disminuye la toxicidad cutánea de los primeros, además de aumentar la eficacia en el tratamiento del melanoma.

SÍNDROME MANO-PIE

30 % con inhibidores de BRAF. Descrito previamente en el apartado de terapia antiangiogénica.

RASH MACULOPAPULAR

Especialmente asociado en casos de pacientes previamente tratados con inmunoterapia. Se trata de una respuesta inflamatoria inespecífica que requiere realizar descanso terapéutico e iniciar tratamiento con corticoides tópicos. Tras su resolución, habitualmente puede reiniciarse el tratamiento sin reducción de dosis.

ALOPECIA

Aparece en el 20 % de los casos, con menor frecuencia en tratamientos combinados. Puede tratarse con minoxidil.

INHIBIDORES DE FGFR

Se trata de un grupo farmacológico de nuevo desarrollo para el tratamiento de carcinomas uroteliales y colangiocarcinomas que presenten mutación en el gen *FGFR*. Disponemos de erdatinib y pemigatinib.

Como efecto de clase de este tipo de fármacos destaca la hiperfosfatemia, que se produce en el 60 % de los casos, habitualmente leve-moderada y precoz tras el inicio del tratamiento como resultado de la inhibición de la excreción de fósforo en túbulo proximal.

Se recomienda dieta baja en fósforo y quelantes del mismo. Si no hay un adecuado control, el fármaco debe suspenderse transitoriamente.

Entre otros de sus efectos secundarios destacan la hiponatremia y las toxicidades mucocutáneas como síndrome de mano-pie, ya descrito previamente en este artículo (32).

ENFORTUMAB VEDOTIN

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína Nectin-4, en desarrollo para el tratamiento de carcinomas uroteliales metastásicos (33). Entre sus eventos adversos más relevantes destaca la neuropatía periférica (está indicado suspender el fármaco en grado 2 o superior) y la toxicidad ocular (se recomienda de forma preventiva adecuada hidratación ocular y evitar el uso de lentillas; una vez presentada, requiere tratamiento con corticoides tópicos y valoración oftalmológica). También es frecuente la toxicidad cutánea.

INMUNOTERAPIA

Existen dos grandes grupos de tratamientos inmunoterápicos (34):

- Anticuerpos anti CTLA4, como el ipilimumab.
- Inhibidores de la vía PD-1 y anti-PDL-1, como nivolumab, pembrolizumab, avelumab y durvalumab.

Han supuesto una revolución en el tratamiento oncológico, con un perfil de toxicidad muy favorable. Sin embargo, tampoco son inocuos: producen los eventos adversos denominados inmunomediados. La tasa de toxicidad es mayor con los anticuerpos anti-CTLA4 y en las combinaciones.

Podemos distinguir un claro perfil temporal en el desarrollo de los eventos adversos relacionados con la inmunoterapia que nos servirá de ayuda a la hora de hacer *screening* activo de los mismos (35) (Fig. 1).

Los eventos cutáneos y las endocrinopatías requieren un tratamiento específico, mientras que el resto se trata siguiendo las siguientes recomendaciones generales (36):

- Grado 1: mínimamente sintomático o asintomático. Puede mantenerse el tratamiento inmunoterápico y realizar seguimiento estrecho.
- Grado 2: síntomas moderados, sin riesgo vital. Debe realizarse tratamiento sintomático y descanso terapéutico hasta la recuperación a grado 1. De forma individualizada puede añadirse corticoterapia a dosis de 0,5 mg/kg al día.
- Grado 3, severo, y grado 4, riesgo vital: requieren hospitalización y suspensión definitiva de la inmunoterapia (en grado 3 hay que individualizar y valorar riesgo-beneficio), tratamiento de soporte e inicio de corticoterapia a dosis de 1-2 mg/kg al día vía endovenosa (metilprednisolona o equivalente). Una vez recuperado a grado 2, hay que iniciar un lento descenso corticoideo en no menos de un mes.

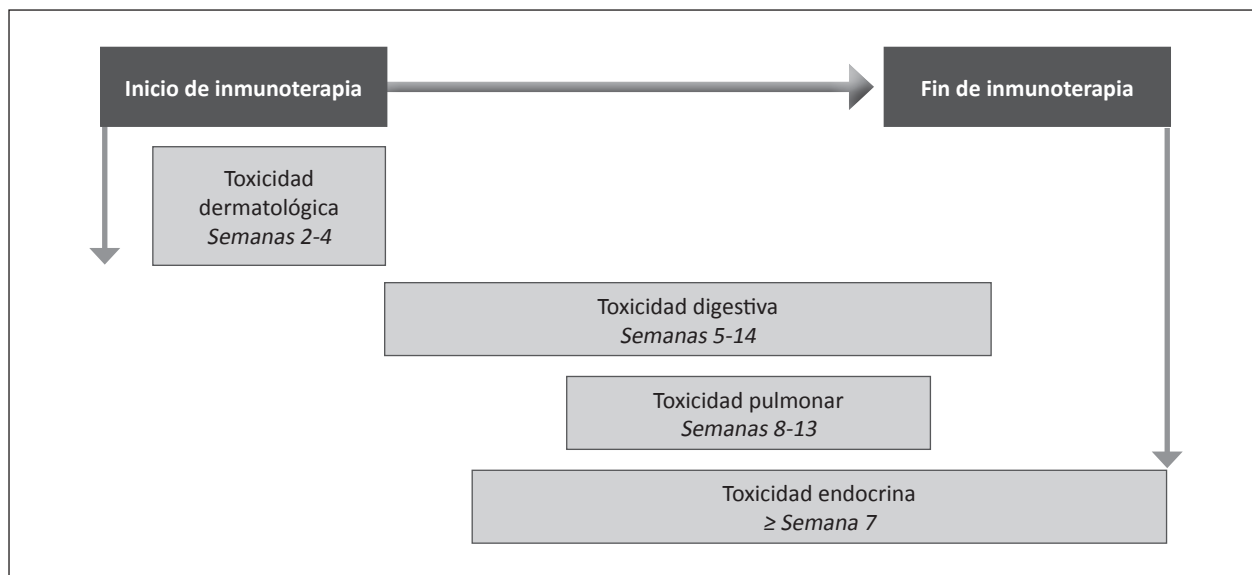


Fig. 1. Perfil temporal eventos inmunomediados.

Si el paciente empeora o no hubiera mejoría en tres días, se recomienda añadir tratamiento inmunosupresor.

REACCIÓN INFUSIONAL

Se trata de una reacción aguda durante la administración de la inmunoterapia, que a menudo es infrecuente y leve. No suele recomendarse premedicación sistemática, salvo en algunos casos, como con la administración de avelumab.

Cursa con manifestaciones cutáneas (prurito, *rash*, eritema, angioedema...), respiratorias (broncoespasmo, disnea...), cardíacas (hipo o hipertensión arterial y alteración de la frecuencia cardíaca), gastrointestinales (dolor abdominal, emesis...) y, en el caso de reacciones más severas, angina e incluso la muerte. Nuevos fármacos...

Existen tres tipos de reacciones infusionales:

1. Tormenta de citoquinas: descrita con la terapia de células T CAR, así como con anticuerpos anti-CD20 y, muy infrecuentemente, con algunas terapias dirigidas, como cetuximab o trastuzumab (8). Clínicamente es similar a una reacción anafiláctica y puede llegar a producir fallo multiorgánico. Análíticamente podemos objetivar aumento de IL-6. Para tratarlo se recomienda soporte hemodinámico, antipiréticos, oxigenoterapia y anticuerpos contra la IL-6, como el tocilizumab.
2. Reacciones anafilácticas: mediadas por liberación de sustancias de mastocitos y basófilos. Muy severas, especialmente en caso de reexposición. Infrecuentes con inmunoterapia. Su tratamiento requiere adrenalina, corticoides y antihistamínicos.
3. Reacciones infusionales: más leves, sin necesitar adrenalina habitualmente.

TOXICIDAD GENERAL

Astenia, cuadro pseudogripal y artromialgias.

Son efectos comunes, principalmente las artromialgias, con una incidencia de hasta el 12 % con los inhibidores de PD1. No existe un tratamiento específico. Se recomienda hidratación, analgesia y descartar otras patologías, como enfermedad reumática, progresión o endocrinopatía.

TOXICIDAD DIGESTIVA

Enteritis

Más infrecuente a nivel de tracto digestivo superior (esofagitis y gastroduodenitis) y más común en forma de enterocolitis, que cursa con diarrea, dolor abdominal y, en casos más severos, hematoquecia y fiebre (37). Más asociada con los inhibidores de CTLA4 (30 % en cualquier grado, 16 % en grados 3-4).

Recomendaciones diagnósticas: analítica, estudio de heces (coprocultivo, toxina clostridioides y calprotectina fecal) y colonoscopia en casos severos. Recomendaciones terapéuticas: seguir recomendaciones generales (Tabla III), hidratación, reposo digestivo y fármacos antimotilidad intestinal (loperamida).

Hepatitis tóxica

Es un efecto común (25 %) y mayoritariamente asintomático, siempre que se realice una adecuada monitorización con bioquímica hepática antes de la administración de cada ciclo (38).

TABLA II
MANEJO DE ENDOCRINOPATÍAS INMUNOMEDIADAS

	<i>Hipofisitis</i>	<i>Tiroiditis</i>	<i>Hipotiroidismo</i>	<i>Hipertiroidismo</i>	<i>Insuficiencia suprarrenal</i>
Pruebas complementarias	Estudio hormonal completo	Estudio hormonal tiroideo	Estudio hormonal tiroideo	Estudio hormonal tiroideo	Cortisol, ACTH, aldosterona y renina
	RMN cerebral	Ecografía de tiroides			
Corticoides	1-2 mg/kg al día	No, salvo casos graves	No requiere	No requiere, salvo en enfermedad de Graves Basedow	Hidrocortisona Fludrocortisona
Hormona sustitutiva	Sí, las deficitarias		Levotiroxina	No	No, salvo los corticoides ya descritos
Suspender inmunoterapia	Sí, transitoriamente	No, salvo riesgo vital	No, salvo en riesgo vital	No, salvo en enfermedad de Graves Basedow	Sí, transitoriamente

TABLA III
RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS GENERALES EN EL MANEJO DE LA TOXICIDAD INMUNOMEDIADA

<i>Grado de toxicidad CTCAE</i>	<i>Descripción</i>	<i>Recomendación terapéutica</i>
Grado 1	Asintomático	Vigilancia estrecha en 3-5 días Tratamiento sintomático Continúa tratamiento
Grado 2	Moderado-leve	Tratamiento sintomático Descanso terapéutico y reiniciar al recuperar (grado ≤ 1) Valorar corticoides 0,5 mg/kg al día o corticoterapia tópica según localización
Grado 3	Sintomatología grave	Tratamiento sintomático Suspensión definitiva (valorar riesgo-beneficio) Corticoides 1-2 mg/kg al día Si no mejora, añadir inmunosupresor
Grado 4	Riesgo vital	Tratamiento sintomático Suspensión definitiva Corticoides 2 mg/kg al día Si no mejora, añadir inmunosupresor

Recomendaciones diagnósticas: analítica con serológicas de virus de hepatitis, prueba de imagen hepática y biopsia en casos severos.

Recomendaciones terapéuticas: seguir las recomendaciones generales (Tabla III). En caso de requerir tratamiento inmunosupresor, debe evitarse el uso de influximab por incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.

Pancreatitis

Infrecuente (menos del 2 %) y habitualmente asintomática, que cursa con elevación de las enzimas pancreáticas (lipasa y amilasa).

ENDOCRINOPATÍAS

Evento común, descrito hasta en el 30 % de los casos. Afecta al eje hipotálamo-hipofisario-glandular (gónadas, glándula suprarrenal, páncreas y tiroides).

Se recomienda realizar monitorización basal y de las hormonas tiroideas cada 4-12 semanas (39).

A diferencia del resto de toxicidades, no son reversibles y para su tratamiento suele ser suficiente reponer la hormona deficitaria, sin suspender la inmunoterapia ni añadir tratamiento corticoideo. Podemos distinguir los siguientes cuadros:

Patología tiroidea

Es el efecto adverso endocrinológico más frecuente (10 %). Predomina el hipotiroidismo y, sobre todo, asociado a inhibidores de PD-1. Dentro de la patología tiroidea podemos encontrar en este orden:

- Hipotiroidismo, primario o secundario, aproximadamente en el 9 % de los casos. Puede ir precedido de fase de hipertiroidismo inicial o tiroiditis, por lo que en estos procesos siempre debe vigilarse un posible hipotiroidismo residual posterior. Recomendación terapéutica: está indicado iniciar levotiroxina con elevaciones de TSH > 10 mU/L o en hipotiroidismo sintomático (astenia, estreñimiento, bradicardia, aumento de peso e insuficiencia cardíaca).
- Hipertiroidismo primario o secundario (T3 y T4 elevadas con TSH elevada). En general, leve y autolimitada. En casos severos, como la enfermedad de Graves-Basedow, debe iniciarse tratamiento antitiroideo y corticoterapia a dosis altas.
- Tiroiditis, menos frecuente: 5 %. Puede ser asintomática o manifestarse con dolor local y síntomas de hipotiroidismo o hipertiroidismo. En casos graves se recomienda corticoterapia.

Insuficiencia suprarrenal

En relación con adrenalitis, objetivada en el 3-4 % de los pacientes. Cursa con dolor abdominal, náuseas, astenia, hipotensión y fiebre; en grado máximo, crisis suprarrenal con *shock* hipovolémico. A nivel analítico, hiperkaliemia, hipoglucemia e hiponatremia.

- Tratamiento: reposición hormonal (hidrocortisona y fludrocortisona), corrección hidroelectrolítica y reposición hídrica.

HIPOFISITIS

Ocurre en el 2-17 % de los pacientes tratados con anti-CTLA4. Puede cursar astenia, debilidad muscular, cefalea y alteraciones visuales (39).

Puede ocasionar déficits en una o varias hormonas y puede ser una urgencia.

Recomendación terapéutica: reposición de las hormonas deficientes (empezando siempre por la hidrocortisona), suspensión transitoria de la inmunoterapia e iniciar corticoterapia sistémica. Es prioritaria su valoración por el servicio de endocrinología.

DIABETES MELLITUS (DM) INSULINO-DEPENDIENTE

Es un evento infrecuente (menos del 1 %), sobre todo asociado con anti-PD-1 (40).

Se recomienda monitorización de la glucemia antes de cada administración del fármaco.

Recomendación terapéutica: insulino terapia y valoración por endocrinología. Se recomienda evitar el empleo de corticoides y suspender transitoriamente la inmunoterapia (19,26).

NEUMONITIS

Inflamación difusa de vía aérea inferior, sobre todo en relación con anti-PD1 y a partir del segundo mes de tratamiento.

Recomendaciones diagnósticas: TAC de tórax, pruebas de función respiratoria y fibrobroncoscopia con lavado alveolar y, si lo requiere, biopsia (41).

Tratamiento según grado de afectación:

- Grado 1: asintomático. Vigilancia estrecha.
- Grado 2: tos seca y disnea leve, con alteración de la difusión. Inicio de corticoterapia a dosis medias (0,5 mg/kg al día).
- Grados 3 y 4: insuficiencia respiratoria sintomática que limita su actividad diaria y compromete la vida. Tratamiento sintomático: oxigenoterapia/ventilación y antibioterapia empírica. Suspensión de inmunoterapia e inicio de corticoterapia según recomendaciones generales (Tabla III).

OTRAS

Cardiopatía, trastornos neurológicos, insuficiencia renal y alteraciones oftalmológicas. Son toxicidades infrecuentes, pero graves (42). Es fundamental seguir las recomendaciones generales sobre eventos inmunomediados y colaborar estrechamente con los servicios clínicos relacionados en cada caso (43).

TOXICIDAD CUTÁNEA Y MUCOSA

Es la toxicidad más común asociada tanto a inmunoterapia (40 %) como al resto de terapias diana. Su desarrollo se ha estudiado como factor pronóstico (44-46). Aunque habitualmente no condicionan un riesgo vital, la toxicidad cutáneo-mucosa limita seriamente la calidad de vida de los pacientes y produce en ellos un gran impacto emocional. Por estos motivos, su prevención o tratamiento precoz es muy relevante.

Su tratamiento sigue las recomendaciones generales de la tabla III y las sintomáticas para las lesiones cutáneas descritas en apartados previos de este artículo.

Podemos describir los siguientes patrones de afectación cutáneo-mucosa, incluyendo anejos (47):

- *Rash* inespecífico maculopapular.
- Lesiones eczematosas/psoriásicas y dermatitis liquenoide.
- Xerosis y prurito.
- Péñfigo, vitíligo y otros trastornos cutáneos autoinmunes.
- Síndrome de Stevens-Johnson, infrecuente, pero que sí supone un riesgo vital.
- Toxicidad sobre mucosa oral: xerostitis y reacción tipo liquenoide.
- Alopecia 2 % (23) y paroniquia (12).

CORRESPONDENCIA:

Susana Hernando
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
C/ Budapest, 1
28922 Alcorcón, Madrid
e-mail: shernando@fhalcorcon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1989/summary/>
2. Mukherjee S. El emperador de todos los males: una biografía del cáncer. Barcelona: Taurus; 2011.
3. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: Ten years of targeted Anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *The Oncologist* (Dayton, Ohio) 2009;14(4):320-68.
4. Jackson SE, Chester JD. Personalised cancer medicine. *Int J Cancer* 2015;137(2):262-6.
5. [https://search.datacite.org/works/10.1016/s1470-2045\(17\)30109-2](https://search.datacite.org/works/10.1016/s1470-2045(17)30109-2).
6. Zarifa A, Albittar A, Kim P, et al. Cardiac toxicities of anticancer treatments: Chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. *Curr Opin Cardiol* 2019;34(4):441-50.
7. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215-21.
8. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Critical Care* (London, England) 2017;21(1):89.
9. Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, et al. Risk of treatment-related toxicities from EGFR tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of clinical trials of gefitinib, erlotinib, and afatinib in advanced EGFR -mutated Non-Small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2017;12(4):633-43.
10. Beech J, Germetaki T, Judge M, et al. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncol* 2018;14(24):2531-41.
11. Beech J, Germetaki T, Judge M, et al. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncology* 2018;14(24):2531-41.
12. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1351-7.
13. Peters S, Camidge R, Shaw AT, et al; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38.
14. Zhu Q, Hu H, Weng DS, et al. Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC. *BMC Cancer* 2017;17(1):412.
15. Zaborowska-Szmit M, Krzakowski M, Kowalski DM, et al. Cardiovascular Complications of Systemic Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med* 2020;9(5):1268.
16. Sabari JK, Santini FC, Schram AM, et al. The activity, safety, and evolving role of brigatinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancers. *Onco Targets Ther* 2017;10:1983-92.
17. Dobbin SJH, Cameron AC, Petrie MC, et al. Toxicity of cancer therapy: what the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors. *Heart* 2018;104(24):1995-2002.
18. Ruan WC, Che YP, Ding L, et al. Efficacy and Toxicity of Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Comb Chem High Throughput Screen* 2018;21(10):718-24.
19. Noguerido A, Mulet-Margalef N, Matos I, et al. The safety of ramucirumab for the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(9):945-51.
20. Associated with Cabozantinib Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Oncologist* 2018;23(3):306-15.
21. Babiker HM, McBride A, Newton M, et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;126:186-200.
22. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120-7.
23. Kucharz J, Budnik M, Dumnicka P, et al. Hand-Foot Syndrome and Progression-Free Survival in Patients Treated with Sunitinib for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2019;1133:35-40.
24. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, et al. Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(5):1179-96.
25. Vergès B, Cariou B. mTOR inhibitors and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110(2):101-8.
26. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): A single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncol* 2017;18(5):654-62.
27. Sachdev E, Tabatabai R, Roy V, et al. PARP Inhibition in Cancer: An Update on Clinical Development. *Target Oncol* 2019;14(6):657-79.

28. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol* 2019;20(1):e15-e28.
29. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol* 2019;20(1):e15-e28.
30. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2(2).
31. Bernstein A, Mrowczynski OD, Greene A, et al. Dual BRAF/MEK therapy in BRAF V600E-mutated primary brain tumors: a case series showing dramatic clinical and radiographic responses and a reduction in cutaneous toxicity. *J Neurosurg* 2019;1:1-6.
32. Nishina T, Takahashi S, Iwasawa R, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamics of erdafitinib, a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors. *Invest New Drugs* 2018;36(3):424-34.
33. Osenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2592-600.
34. Haanen JB, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors. *Prog Tumor Res* 2015;42:55-66.
35. Hernando Polo S. *Rev Cancer Vol* 2017;31(6):238-46.
36. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.4):iv119-42.
37. Soularue E, Lepage P, Colombel JF, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut* 2018;67(11):2056-67. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316948
38. Collins M, Michot J-M, Danlos F-X, et al. Gastrointestinal immune related adverse events associated with programmed-Death 1 blockade. *J Crohns Colitis* 2017;11(Suppl.1):S237.
39. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209.
40. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, et al. Anti-PD-1 and anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(9):e137-8.
41. Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy-related Pneumonitis: Patterns and Management. *Radiographics* 2019;39(7):1923-37.
42. Wick W, Hertenstein A, Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol* 2016;17(12):e529-41.
43. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-25.
44. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: Characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res* 2015;22(4):886-94.
45. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, et al. Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. *JAMA Dermatology (Chicago, Ill.)* 2015;151(11):1206-12.
46. Lo JA, Fisher DE, Flaherty KT. Prognostic significance of cutaneous adverse events associated with pembrolizumab therapy. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1340-1.
47. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(Suppl.1):31-9.