

Incidencia y manejo de la toxicidad de los nuevos agentes de diana molecular

A. PERTEJO FERNÁNDEZ, E. GARCÍA LORENZO, J. FELIU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

La incorporación en las últimas décadas de las nuevas terapias dirigidas al arsenal terapéutico ha conseguido importantes mejoras en el tratamiento oncológico. Aunque por lo general estos fármacos presentan un perfil de toxicidad mejor tolerado que la terapia citotóxica convencional, también pueden llegar a ser limitantes por sus eventos adversos y su repercusión en la calidad de vida. Por todo ello, los oncólogos deben estar formados y preparados para detectar, prevenir y tratar estas toxicidades lo más precozmente posible e intentar asegurar, así, un buen cumplimiento terapéutico y evitar efectos adversos graves, interrupciones y/o reducciones de dosis que puedan reducir su eficacia.

En este capítulo se repasan las principales toxicidades de los agentes diana-específicos, en su mayoría inhibidores tirosina quinasa y anticuerpos monoclonales, incluyendo los más recientes inhibidores de ciclo celular.

PALABRAS CLAVE: Terapia dirigida. Anticuerpo monoclonal. Toxicidad.

INTRODUCCIÓN

El concepto *agente biológico diana-específico* o *target* hace referencia a fármacos que actúan directamente sobre proteínas o mecanismos implicados en la proliferación y el crecimiento de las células tumorales. Los adelantos producidos en la biología molecular en las últimas décadas han permitido avanzar en el conocimiento de las bases biológicas del cáncer y en su tratamiento. Aunque cuando los nuevos agentes diana-específicos se comparan con la quimioterapia tradicional y se estudia su perfil de seguridad se objetiva una menor toxicidad, estos fármacos tienen unas toxicidades características que tam-

ABSTRACT

Developments in molecular biology have led to a revolution in cancer treatment due to incorporation of targeted therapies, with clinically meaningful improvements. Although these therapies are generally better tolerated than traditional cytotoxic therapy, they could also have serious adverse effects and a negative impact on quality of life. Awareness of these potential toxicities should facilitate oncologist prompt recognition and early intervention to minimize serious consequences and prevent interruptions or dose modifications that could affect their effectiveness.

This chapter reviews the incidence and management of selected toxicities of targeted therapies, most of them tyrosin-kinase inhibitors, monoclonal antibodies and also the newest cell cycle inhibitors.

KEY WORDS: Targeted therapy. Monoclonal antibody. Toxicity.

bién pueden impactar de forma negativa en la calidad de vida y, por tanto, condicionar la adherencia y las dosis del tratamiento, con el consiguiente efecto negativo en los resultados. Saber reconocer, manejar y prevenir estas toxicidades es fundamental para completar el tratamiento sin interrupciones. En este capítulo vamos a revisar las toxicidades más frecuentes comunicadas en los principales ensayos clínicos de fase III de las diferentes terapias diana, así como las estrategias que se utilizan habitualmente para su manejo y prevención. La gradación de los diferentes efectos adversos (EA) se realizará de acuerdo a la clasificación de las guías National Comprehensive Cancer Network (NCCN), versión 4.03 (1).

INHIBIDORES FAMILIA ErbB

La familia de los receptores ErbB es un subgrupo de la superfamilia de los receptores de membrana plasmática con actividad tirosina quinasa que se compone de cuatro miembros: EGFR, también conocido como HER1 o ErbB1, ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4) (2). Excepto por el receptor ErbB4, la activación aberrante de la actividad tirosina quinasa de los receptores ErbB contribuye a la cancerogénesis y a la progresión de un importante número de tumores. De hecho, la sobreexpresión y sobreactivación de los ErbB se ha correlacionado con un peor pronóstico y resistencia a fármacos (2).

TOXICIDAD AGENTES ANTI-EGFR Y SU MANEJO

EGFR es una glicoproteína transmembrana de 170 kDa que interviene en la regulación del crecimiento, la diferenciación, la migración celular, la invasión estromal, la apoptosis y la angiogénesis (3). Por todo ello, representa una excelente diana terapéutica contra la que se han desarrollado tanto anticuerpos monoclonales (cetuximab, panitumumab y necitumumab) (4,5) como inhibidores de la actividad tirosina quinasa (TKIs) (gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib y dacomatinib) (3,6). Los efectos adversos de los inhibidores de EGFR (iEGFR) son, por lo general, mínimos en términos de frecuencia y severidad comparados con la quimioterapia, aunque están asociados a determinados patrones de toxicidad que son exclusivos de su clase.

Toxicidad cutánea

Por lo general, se manifiesta en forma de *rash* acneiforme, xerosis, prurito, paroniquia, cambios en el pelo y mucositis. La incidencia global de las distintas toxicidades varía en función del inhibidor, como se muestra la tabla I (7-14).

La toxicidad cutánea presenta un patrón temporal característico (Fig. 1). El *rash* es la reacción cutánea que ocurre más precozmente, con una mediana de 1,5 semanas hasta su presentación desde el inicio del tratamiento. Se desarrolla en diferentes fases y afecta mayoritariamente a la cara (97%), seguida del tronco (75%) y la espalda (61%). La xerosis ocurre a los 30-60 días de tratamiento, y generalmente se acompaña de *rash* y prurito. La paroniquia aparece a las 4-8 semanas y afecta al 10-30% de los pacientes (15). El manejo de las diferentes toxicidades cutáneas según su gradación se presenta en la tabla II (7,11,15-18).

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad sistémica más frecuente es la diarrea de tipo secretor. Se relaciona con niveles elevados

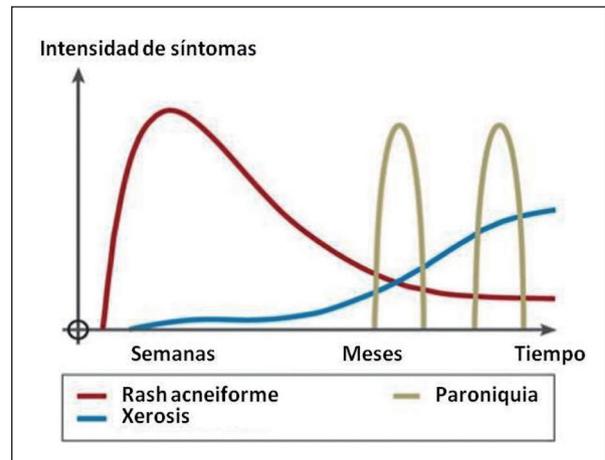


Fig. 1. Intensidad de los principales síntomas y su patrón temporal a lo largo del tratamiento con los inhibidores de EGFR (adaptado de Gutzmer, et al.) (15).

de EGFR en la mucosa inflamada, en particular en las células caliciformes. La incidencia de diarrea con los TKI en los distintos ensayos clínicos de fase III oscila desde un 27 a un 87%, con hasta un 25% de pacientes que experimentan efectos adversos serios. Afatinib y dacomitinib destacan por una mayor diarrea. El manejo de la diarrea es idéntico al de la diarrea inducida por el resto de agentes quimioterápicos, con hidratación, dieta astringente y loperamida. Tras episodios de toxicidad grado 3-4, deben reintroducirse los iEGFR a un nivel inferior de dosis (16).

Reacciones de hipersensibilidad-reacciones infusionales

Las reacciones de hipersensibilidad (RH) son, por definición, impredecibles. No se relacionan con la acción farmacológica ni con el perfil de toxicidad del medicamento, y están producidas por un mecanismo inmunológico, humoral o celular. Los anticuerpos con mayor capacidad para producir una RH son los quiméricos (cetuximab), baja la incidencia en los humanizados y mucho más en aquellos totalmente humanos (panitumumab). La mayoría de las RH a anticuerpos monoclonales son leves (grados 1-2), con una incidencia de RH grados 3-4 muy baja (3,5-7,5% con cetuximab y 0,6-3% con panitumumab) (3,19).

Las RH ocurren mayoritariamente en el primer o segundo ciclo de infusión y a los 30-120 minutos de comenzar la administración. Para su prevención se recomienda la administración de antihistamínicos y/o corticoides previos al ciclo (en el caso de cetuximab). En muy pocos casos aparecen síntomas graves como broncoespasmo, angioedema o hipotensión. La mayoría de los pacientes que experimentan una RH media o moderada, tras su resolución, toleran la readministración del fármaco.

TABLA I

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS (EA) DERMATOLÓGICOS DE LOS INHIBIDORES DE EGFR (ADAPTADO DE MELOSKY, ET AL.; LACOUTURE, ET AL. Y OWCZAREK, ET AL.) (9-11)

| Fármaco y dosis | Toxicidad cutánea (general - %) | Rash acneiforme (%) | | Mucositis (%) | | Paroniquia (%) | | dEA Serio (%) |
|-----------------|---------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|---------------|
| | | Cualquier grado | Grado ≥ 3 | Cualquier grado | Grado ≥ 3 | Cualquier grado | Grado ≥ 3 | |
| Erlotinib | 75 | 33-79 | 3 -10 | 9-19 | < 1-32 | 15 | 0 | 9 |
| Gefitinib | 20 | 34-75 | 0 -13 | 6-17 | < 1 | 3-14 | < 1 | 8 |
| Afatinib | 70 | 69-94 | 7 - 28 | 50-90 | 0-10 | 33-85 | 0-11 | 14 |
| Dacomitinib | ND | 53,8-68 | 64,5 | 15-46 | 0-3 | NR | NR | ND |
| Osimertinib | 24 | 24-41 | 0,5-1,2 | ND | ND | 17-25 | ND | 1,2 |
| Cetuximab | 80 | 90 | 7-17 | 11 | < 1 | 16 | < 1 | 15 |
| Panitumumab | 90 | 57 | 7 | 6 | < 1 | 25 | 3-42 | 34 |
| Necitumumab | 77,9 | 65-68 | 7-15 | ND | ND | ND | ND | 6,3 |

NR: no reportado; ND: no disponible; dEA: evento adverso dermatológico.

co usando una velocidad de infusión menor y premedicación con corticoides y antihistamínicos. En casos graves, debe recomendarse interrumpir el tratamiento, pero si no fuera posible por no disponer de alternativas, deberá recurrirse a los esquemas de desensibilización (3,19).

Alteraciones hidroelectrolíticas

Cetuximab y panitumumab también se asocian con desequilibrios hidroelectrolíticos, fundamentalmente hipomagnesemia, como resultado de una reabsorción tubular renal de magnesio comprometida por el bloqueo de EGFR. También pueden presentar, aunque en menor medida, hipopotasemia e hipocalcemia cuando se dan en combinación con la quimioterapia. La incidencia general de hipomagnesemia es de un 29% con panitumumab y de un 19% con cetuximab, con una incidencia de hipomagnesemia grado ≥ 3 en un 7% y 3%, respectivamente. Las hipomagnesemias inducidas por los inhibidores de EGFR rara vez tienen repercusiones clínicas graves, pero los pacientes deben seguir una monitorización de los niveles de magnesio, potasio y calcio durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de su finalización. El manejo de las hipomagnesemias de grado 1 asintomáticas es, por lo general, conservador. Las hipomagnesemias de grado 2 pueden manejarse con suplementos orales o con la administración intravenosa (iv) de sulfato de magnesio 4 mg de forma semanal. Hipomagnesemias más severas de grado 3-4 pueden estar asociadas con síntomas como astenia, calambres y somnolencia, que pueden mejorar tras la reposición y la normalización de los valores de magnesio, para lo que suelen precisarse dosis iv mayores y, en casos más graves, añadir suplementos orales diarios (3,7).

Toxicidad pulmonar

Se trata de una toxicidad poco frecuente (1-2% en las series japonesas, y del 0,3% en Estados Unidos). Se manifiesta como una neumonitis intersticial aguda que, de aparecer, lo hace durante los primeros 3 meses de tratamiento. Pacientes con antecedentes de fibrosis pulmonar, tabaquismo y/o radioterapia torácica previa (11) presentan un riesgo aumentado para su desarrollo. Es una toxicidad relevante porque, aunque infrecuente, puede llegar a ser mortal hasta en la mitad de los casos. El manejo consiste en la interrupción del tratamiento y en la administración de corticoterapia sistémica (previamente se ha descartado la etiología infecciosa). En los casos graves, puede llegar a necesitar ventilación mecánica.

TOXICIDAD AGENTES ANTI-HER2 Y SU MANEJO

El gen *ErbB2* (*HER2*) se encuentra en el cromosoma 17q. Codifica para una proteína transmembrana de 185 kDa, con actividad tirosina quinasa intrínseca. Ha habido importantes avances en el campo de la terapia anti-*HER2* en los últimos años, con beneficios claramente establecidos gracias a trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina (T-DM1) y lapatinib, agentes que han dejado más que demostrado su beneficio, pero de los que también conviene destacar un perfil particular de toxicidad.

Trastuzumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero. Se une de forma selecti-

va y con alta afinidad al dominio extracelular del *EGFR2* o *HER2*. Dentro de sus efectos secundarios más importantes se encuentra:

Cardiotoxicidad. A pesar de la buena tolerancia al trastuzumab (Tz), la cardiotoxicidad inducida por el fármaco en forma de cardiomiopatía e insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es su principal y más relevante efecto adverso. La incidencia de la ICC sintomática oscila entre el 0,6% y el 4,1% según las series, asciende al 13% cuando se asocia paclitaxel y alcanza el 27% cuando se combina con antraciclina (20,21). La cardiotoxicidad asociada a Tz es reversible, idiosincrática y no lleva aparejado daño estructural. Según las recomendaciones de la Asociación Europea de Cardiología, de la Food and Drug Administration (FDA) y de las últimas publicaciones de la *Revista Española de Cardiología*, debe realizarse un ecocardiograma basal antes de iniciar el tratamiento con todos los anticuerpos anti-*HER2* y una estratificación del riesgo cardiovascular antes de iniciar el tratamiento antitumoral. Asimismo, deberá realizarse una monitorización de la función cardiaca durante el tratamiento anti-*HER2*. Aunque inicialmente se recomendaba la realización de un ecocardiograma cada tres meses, de acuerdo a los últimos consensos y a los problemas derivados del seguimiento excesivo con imagen cardiaca, es preferible la indicación de un ecocardiograma de forma individualizada en cada paciente, atendiendo a sus factores de riesgo, situación clínica y evaluación por un equipo de cardiooncología (22).

La administración del tratamiento deberá interrumpirse de forma temporal si aparece un descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 10% (respecto al nivel basal previo al inicio del tratamiento) o por debajo del 53%. Podrá reiniciarse a las 4-8 semanas si se comprueba que la FEVI retorna a límites normales y la disminución absoluta respecto a su nivel basal es menor al 10%. Por todo ello, es muy importante en pacientes que inicien un tratamiento anti-*HER2* realizar una correcta valoración de la función cardíaca antes de su inicio y un seguimiento posterior, y derivar a unidades de cardiooncología cuando presenten factores de riesgo y así poder coordinar su monitorización, así como identificar y tratar precozmente las posibles complicaciones (22).

Reacciones infusionales. Pueden observarse hasta en el 40% de las pacientes durante la primera infusión de Tz, y consiste en fiebre y escalofríos durante las 2,5 primeras horas. Se trata con analgésicos o antihistamínicos, y se resuelve en la gran mayoría de casos. Se han descrito reacciones graves, que aparecen generalmente en la primera administración y se caracterizan principalmente por síntomas respiratorios, aunque con una frecuencia inferior al 1% (23). En aquellos pacientes que durante la infusión de Tz experimenten disnea o hipotensión clínicamente significativa, debe interrumpirse la infusión e iniciar las medidas médicas pertinentes (difenhidramina, broncodilatadores, corticoides, oxígeno y epinefrina, si precisa). La administración de Tz deberá suspender-

se definitivamente tras una reacción infusional severa (< 1% de pacientes).

Toxicidad pulmonar. Aunque se trata de una toxicidad poco frecuente, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con su aparición incluyen la terapia previa o concomitante con taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Pueden aparecer durante la primera dosis de Tz o tardíamente, después de 6 semanas de tratamiento. La incidencia de neumonitis inducida por Tz se estima de un 0,4 a un 0,6%. Puede presentarse con una progresión rápida de infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria, con una mortalidad en torno al 0,1 %.

Otros efectos adversos. Otras toxicidades a mencionar, aunque menos frecuentes, son la diarrea (la mayoría leve), con una incidencia del 25%, y la glomerulopatía como síndrome nefrótico, muy poco frecuente y de aparición más tardía (21).

Pertuzumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado que se une de forma específica al dominio de dimerización (subdominio II) de la región extracelular del receptor *HER2*, inhibiendo la dimerización del receptor. Los EA más frecuentes (> 50%) son: diarrea, alopecia y neutropenia. Los EA de grados 3-4 más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron neutropenia y neutropenia febril (por lo general, asociadas predominantemente con la quimioterapia) (24). La disfunción ventricular ha sido reportada con una frecuencia < 10%.

La incidencia de diarrea de cualquier grado oscila entre un 46% y un 72,4%, según los diferentes estudios (CLEOPATRA, NeoSphere y TRYPHAENA), en su mayoría de grados 1-2. La incidencia de diarrea de grados 3-4 fue en torno al 6-11,8%, según los diferentes estudios. Se ha observado una incidencia aumentada en aquellas pacientes que recibieron el doble bloqueo *HER2* (RR 1.82). El manejo de la diarrea se realiza en su mayoría de forma adecuada con antidiarreicos (25).

En una revisión de la toxicidad cutánea relacionada con pertuzumab realizada por Drucker y cols. en 1726 pacientes, la incidencia de *rash* de cualquier grado apareció en el 24,6% de los pacientes (de grado 3 solo en el 1,1%). Por lo general, las reacciones ocurrieron en los 2 primeros ciclos y respondieron a los tratamientos que se emplean habitualmente para el manejo de la toxicidad cutánea inducida por fármacos anti-EGFR (Tabla II). La incidencia de reacciones infusionales asociadas a la perfusión de pertuzumab es del 13% aproximadamente, en su mayoría de grado leve o moderado, con menos de un 2% de reacciones de grado 3-4 (25).

TABLA II
 MANEJO DE LOS PRINCIPALES EA CUTÁNEOS DE LOS AGENTES ANTI-EGFR (ADAPTADO DE LACOUTURE, ET AL. Y HOFHEINZ, ET AL.) (7,18)

| | <i>Grado 1</i> | <i>Grado 2</i> | <i>Grado 3</i> | <i>Grado 4</i> |
|--|--|---|--|--|
| | | | <i>Derivar al dermatólogo</i> | |
| <i>Rash</i> | <ul style="list-style-type: none"> ATB tópicos, 2 v/d: – Clindamicina al 1% – Eritromicina al 1% – Preparados con metronidazol | <ul style="list-style-type: none"> – Corticoides tópicos 2 v/d (crema con hidrocortisona al 1%) – Si sobreinfección ATB orales: <ul style="list-style-type: none"> • Doxiciclina 100-200 mg • Minociclina 100 mg – Intensificar hidratación cutánea | <ul style="list-style-type: none"> – Ciclo corticoides oral + ATB oral – Reducción dosis de acuerdo a ficha técnica – Valorar interrupción temporal anti-EGFR | <ul style="list-style-type: none"> – ATB oral – Interrumpir tratamiento |
| Evitar exposición solar, humedad y calor excesivo. Antihistamínicos si prurito | | | | |
| <i>Xerosis</i> | <ul style="list-style-type: none"> – Cremas emolientes ≥ 2 v/d: – Jabones hipoalergénicos – Si descamación y/o para palmas y plantas: <ul style="list-style-type: none"> • Crema hidratante + ácido salicílico al 3-6% | <ul style="list-style-type: none"> – Manejo grado 1 y, además: – Ungüentos con vaselina en lesiones mayor intensidad | <ul style="list-style-type: none"> – Corticoide tópico de alta potencia – Solo considerar reducción dosis o interrupción anti-EGFR de acuerdo a ficha técnica y si repercusión clínica/psicosocial importante | |
| <i>Paroniquia</i> | <ul style="list-style-type: none"> – Preventivas: evitar fricción, humedad, adecuada higiene – Fomentos antisépticos (povidona yodada) – Cremas emolientes | <ul style="list-style-type: none"> – Manejo grado 1 y, además: – Corticoides tópicos 2 v/d – ATB orales mínimo 14 días (doxiciclina o minociclina) – Evitar dolor: entablillado/vendaje | <ul style="list-style-type: none"> – Granulomas piogénicos periungueales: nitrato de plata – Valorar laminectomía casos rebeldes – Casos graves: interrumpir temporalmente tratamiento anti-EGFR | |
| <i>Mucositis</i> | <ul style="list-style-type: none"> – Corticoide tópico potencia intermedia (triamcinolona al 0,1% en orabase) – Evitar comidas / colutorios irritantes | <ul style="list-style-type: none"> – Manejo grado 1 y, además: – ATB oral: minociclina o eritromicina – Anestésicos tópicos – Agentes protectores de la mucosa – Colutorio con hidrócloruro de bencidamina (tantum verde) – Interrumpir temporalmente anti-EGFR si paciente no tolera toxicidad | <ul style="list-style-type: none"> – Corticoide tópico de alta potencia (propionato de clobetasol en orabase) – Aumentar dosis oral de ATB – Ajustar analgésica – Reducción dosis de acuerdo a ficha técnica – Valorar interrupción temporal anti-EGFR | <ul style="list-style-type: none"> – Descartar síndrome de Stephen Johnson – Interrumpir anti-EGFR |
| <i>Prurito</i> | <ul style="list-style-type: none"> – Evitar exposición solar y humedad – Cremas emolientes (con urea, polidocanol, mentol...) | <ul style="list-style-type: none"> – Manejo grado 1 y, además: – Corticoides tópicos de potencia media-alta, 1-2 v/d | <ul style="list-style-type: none"> – Si eccema, liquenificación, sobreinfección: <ul style="list-style-type: none"> • Corticoides tópicos de potencia media-alta + ATB tópico, 1-2 v/d – Valorar ciclo corticoide oral dosis baja – Reducción dosis de acuerdo a ficha técnica – Valorar interrupción temporal anti-EGFR | |
| <i>Fisuras dedos</i> | <ul style="list-style-type: none"> – Preventivas: evitar humedad y fricción (uso calzado cómodo y guantes) – Ungüentos con base de tetraciclinas, de urea o apósitos hidrocoloides – Adhesivos a base de cianoacrilato – Valorar reducción de dosis de acuerdo a ficha técnica y/o interrupción temporal anti-EGFR en casos más graves | | | |

ATB: antibiótico; v/d: veces día.

Trastuzumab emtansina (T-DM1)

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado conjugado compuesto por el biológico trastuzumab (T) y el citotóxico inhibidor microtubular emtansina (DM1). Dentro de las toxicidades más frecuentes ($\geq 25\%$) se encuentran: astenia, náuseas, hemorragia (incluida epistaxis), elevación de transaminasas, dolores musculoesqueléticos y cefalea, en su mayoría de grados 1-2 y manejables. Las toxicidades de grados 3-4 más frecuentes ($> 2\%$) fueron la trombocitopenia (la más frecuentemente reportada), elevación de transaminasas (segunda en frecuencia), astenia, anemia, hipopotasemia y neutropenia. La trombopenia grave, que es el efecto secundario de grado ≥ 3 más frecuente (12%), suele necesitar reducciones de dosis o interrupción del tratamiento (26,27).

Se ha observado hepatotoxicidad hasta en el 28% de los pacientes y se desarrolla habitualmente en los primeros ciclos. Representa la segunda toxicidad grado ≥ 3 más frecuente y se manifiesta como elevación de AST y ALT (4,3 y 2,9%, respectivamente). En la mayoría de los casos las transaminasas se restablecieron a grado 1 o a valores normales en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis. Por ello, debe monitorizarse la función hepática antes del inicio del tratamiento y de la administración de cada dosis (26,27).

La cardiotoxicidad en forma de disfunción del ventrículo izquierdo fue notificada en el 2% de los pacientes, la mayoría como reducciones asintomáticas de la FEVI de grado 1 o 2, de grado 3 o superior únicamente en el 0,3% de los pacientes. Ocurría generalmente en los primeros ciclos de tratamiento (1-2) (26,27).

Lapatinib

Lapatinib es una pequeña molécula inhibidor tirosina-quinasa con una doble acción: inhibe el dominio tirosina-quinasa intracelular de EGFR/ErbB-1 y HER2/ErbB-2. La principal toxicidad derivada del uso del lapatinib ($> 20\%$ de los casos) es la gastrointestinal, fundamentalmente en forma de diarrea, la dermatológica (enfermedad palmoplantar y *rash*) y astenia. En el estudio pivotal con capecitabina, la diarrea de cualquier grado ocurrió en el 60% de los pacientes con tratamiento combinado (lapatinib + capecitabina), frente al 39% del brazo de capecitabina en monoterapia, la mayoría de grados 1-2, manejable con antidiarreicos habituales y sin modificación de dosis, y solo un 12% de grado 3 y un 1% de grado 4. El *rash* ocurrió en un 27% de los pacientes con el tratamiento de combinación frente a un 15% de los tratados con capecitabina en monoterapia, de grado ≥ 3 solo en el 1% de los pacientes. El manejo es superponible al explicado anteriormente para el tratamiento anti-EGFR. Como se trata también de un fármaco anti-HER2, el manejo de la potencial cardiotoxicidad debe ser similar

al del resto de fármacos, aunque la incidencia con lapatinib es muy baja (disminución de la FEVI asintomática en el 1,4% de los pacientes, y sintomática en el 0,2%) (28-30).

TOXICIDAD DE LOS AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS

La angiogénesis es un proceso altamente regulado, fundamental para la homeostasis y el correcto funcionamiento del organismo. Los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) son una de las familias principalmente implicadas, compuesta por VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PGF-1 y PGF-2, los cuales se unen a los receptores VEGF 1, 2 y 3. Debido al papel fundamental de la angiogénesis en el desarrollo y en la supervivencia de los tumores sólidos, se han desarrollado diversos fármacos que inhiben esta vía, de los que el bevacizumab es el más utilizado, aunque también se incluyen otros fármacos con un perfil de toxicidad similar (31).

ANTICUERPOS MONOCLONALES ESPECÍFICOS

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 que se dirige contra VEGF-A (VEGF), bloqueando su interacción con VEGFR-1 y 2 en la superficie de las células endoteliales. Está aprobado en el tratamiento del cáncer colorrectal, en el CPNM no escamoso, en el carcinoma renal de células claras y en el cáncer de mama, de ovario, trompa, primario peritoneal y de cérvix (32). Sus EA más frecuentes son la astenia (33-82% de cualquier grado, y de grados 3-4 $< 10\%$), la hipertensión (19-42%), la proteinuria (4-63%), los fenómenos tromboembólicos (6-14%), las hemorragias (2-35%), las perforaciones gastrointestinales ($< 3\%$) y las complicaciones posquirúrgicas (1-15%) (33).

Hipertensión. Está considerado como un efecto secundario de clase de todos los inhibidores de la angiogénesis (tanto de los anticuerpos monoclonales como de los inhibidores multiquinasa); por tanto, el manejo descrito en este apartado será superponible al resto de fármacos. La hipertensión puede desarrollarse en cualquier momento del tratamiento con bevacizumab y es dosis-dependiente (RR = 3 para 7,5 mg/kg por dosis y RR = 7,5 para 15 mg/kg por dosis). En los ensayos clínicos (34), a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42% en los brazos que incluyeron bevacizumab, de grados 3-4 en el 0,4-18% de los pacientes. En el estudio JO25567, se observó hipertensión de cualquier grado en el 77% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib, de grado 3 en el 60% de los casos, sin acontecimientos hipertensivos de grado 4.

Al inicio y durante el tratamiento con bevacizumab se recomienda realizar control de la tensión arterial (TA) tanto en el domicilio como en la consulta, con el objetivo de mantenerla < 140/90 mmHg. No hay necesidad de iniciar fármacos antihipertensivos de forma preventiva. Su uso solo es recomendable a partir de toxicidades de grado ≥ 2 . Los fármacos de elección son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ARAII y calcio-antagonistas. Aunque es poco frecuente, ante cifras de TA > 200/100 mmHg, TA incontrolada a pesar de medicación o emergencia hipertensiva, debe interrumpirse el tratamiento (32,33).

Proteinuria. Su incidencia oscila entre el 0,7% y el 54,7%. La gran mayoría de los casos es de grado 1, con solo un 1% de grado 3. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4% de los pacientes. El riesgo de desarrollarla aumenta con la presencia sincrónica de hipertensión arterial inducida por el bevacizumab y la dosis del mismo recibida. En todo paciente en tratamiento con bevacizumab, debe realizarse una determinación de proteinuria al comienzo del mismo y antes de la administración de cada ciclo. Cuando supere los 2 g / 24 h o el cociente proteína/creatinina sea > 2, debe suspenderse la administración del fármaco hasta que disminuya a niveles ≤ 2 g / 24 h y determinar la proteinuria antes de cada ciclo hasta que sea ≤ 1 g / 24 h. En caso de no resolución, debe valorarse la realización de una biopsia renal. El tratamiento de elección para la proteinuria son los IECA (32-34).

Fenómenos tromboembólicos:

- **Venosos.** En la actualidad no existe consenso sobre la existencia de un riesgo incrementado de fenómenos tromboembólicos venosos relacionado con el tratamiento de bevacizumab (incluido el tromboembolismo pulmonar); de hecho, resultados de un metaanálisis reciente concluyen que no es mayor la incidencia de este evento en pacientes en tratamiento con bevacizumab con respecto al grupo control (35).
- **Arteriales.** En los pacientes tratados con bevacizumab para todas las indicaciones, está claramente establecido el aumento del riesgo de trombosis arteriales (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte súbita de causa cardíaca o accidente isquémico transitorio) (32,36). La incidencia global fue de hasta un 3,8% en los pacientes tratados con bevacizumab frente a un 2,1% en los que recibieron solo quimioterapia. El riesgo es mayor en los pacientes mayores de 65 años, con historia previa de fenómenos trombóticos arteriales y/o proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab.
- **Manejo.** Ante la aparición de eventos trombóticos, debe iniciarse el tratamiento anticoagulante de acuerdo a la práctica habitual. La aparición de una trombosis venosa no obliga a suspender el bevacizumab si el paciente presenta un adecuado control

clínico a dosis terapéuticas junto con anticoagulación y puede seguir administrándose (34); sin embargo, la trombosis arterial indica la interrupción del tratamiento con bevacizumab.

- **Hemorragia.** El sangrado secundario al tratamiento con bevacizumab puede dividirse en dos tipos: los sangrados menores, más frecuentes y en su mayoría leves (la epistaxis es la que tiene más incidencia: 35%), y los mayores, más graves, entre los que se incluyen el sangrado del sistema nervioso central, digestivo, la hemoptisis y el sangrado vaginal. La incidencia de hemorragias de grados 3-4 se sitúa en aproximadamente el 2%. Los fenómenos hemorrágicos de grados 1-2 no precisan de tratamiento específico y no requieren ajustes de dosis, mientras que los casos de sangrado mayor (hemorragias de grados 3-4) son indicación para la interrupción del tratamiento (33,34).
- **Perforaciones gastrointestinales y fístulas.** La incidencia de las perforaciones gastrointestinales atribuibles al tratamiento con bevacizumab es dosis dependiente y se encuentra aproximadamente en el 1,1%, con una mortalidad asociada del 8,8%. Igualmente se han notificado fístulas gastrointestinales (de cualquier grado) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con CCRm y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en otros tipos de cáncer (34). También se han comunicado fístulas gastrointestinales a vagina en pacientes con cáncer de cérvix tratadas con bevacizumab, con una incidencia global del 8,3%. Se han identificado como posibles factores de riesgo asociados para el desarrollo de perforaciones y fístulas: el antecedente de diverticulitis o úlcera péptica, exposición a radiación, obstrucción intestinal y la realización de una endoscopia o cirugía reciente. En cualquier caso, una perforación intestinal o la presencia de una fístula contraindican el mantenimiento del tratamiento con bevacizumab.
- **Complicaciones posquirúrgicas.** Se han descrito complicaciones de la herida quirúrgica (dehiscencia, sangrado e infección) en el 4,4% de las pacientes que recibieron bevacizumab en los 90 días previos a la cirugía. Por este motivo, se recomienda la interrupción del tratamiento con bevacizumab durante cuatro semanas antes y después de cualquier cirugía mayor, y durante una semana antes y después de una cirugía menor (33).

Aflibercept

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante soluble que es capaz de unirse a VEGF-A, VEGF-B y PGF, bloqueando su acción y, por tanto, inhibiendo la angiogénesis. Aflibercept está formado por los dominios

extracelulares de VEGFR-1 y VEGFR-2, fusionados con la porción constante de una IgG1 humana. Los efectos secundarios más frecuentes de este fármaco son la astenia (48%), la hipertensión (41%), la proteinuria (62%), los fenómenos tromboembólicos (3-9%), las hemorragias (menores [28%] y mayores [$< 1\%$]) y las complicaciones posquirúrgicas ($< 1\%$), comunes todos a bevacizumab, y para cuyo manejo se remite al apartado anterior. Otras reacciones adversas atribuibles a este fármaco son: mucositis (50%), diarrea (22%), eritrodisestesia palmo-plantar (11%) y otras menos frecuentes, como la cardiotoxicidad y el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (37).

Mucositis y diarrea. En general, el tratamiento es preventivo, con una adecuada higiene oral. Sin embargo, una vez desarrolladas, el tratamiento es de apoyo, con hidratación oral o intravenosa, anestésicos locales con lidocaína y antifúngicos en caso de sobreinfección por hongos. Toxicidades de grados 1-2 no contraindican el tratamiento con aflibercept; sin embargo, en la toxicidad de grados 3-4 debe interrumpirse hasta su recuperación.

Eritrodisestesia palmo-plantar o síndrome mano-pie (EDPP). Suele aparecer después de 3-4 semanas de tratamiento. El manejo es, en primer lugar, preventivo, con hidratación abundante de manos y pies; no obstante, una vez establecida la eritrodisestesia el tratamiento varía con el grado de toxicidad:

- Grado 1: cremas emolientes, queratinolíticos y ácido salicílico. No modificar dosis.
- Grado 2: anestésicos o corticoides tópicos, analgesia sistémica. Reducir dosis.
- Grado 3: interrumpir tratamiento y reevaluar a los 7 días. Si hay desaparición del cuadro o grado 1, podría reanudarse el tratamiento.

Cardiotoxicidad. Puede producir una disminución de la fracción de eyección y la aparición de insuficiencia cardiaca; sin embargo, se trata de una complicación muy poco frecuente. La aparición de esta complicación contraindica la continuación del tratamiento y debe ser suspendido (38).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Se trata de una complicación muy poco frecuente (una incidencia $< 0,1\%$), que se manifiesta como cefalea, letargia, confusión, ceguera y otros trastornos neurológicos consecuencia de edematización de la sustancia blanca posterior, que, además, puede acompañarse de hipertensión. Una vez establecido el diagnóstico, debe suspenderse el tratamiento e iniciar antihipertensivos.

Ramucirumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al VEGFR-2 bloqueando la unión de VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Su uso está aprobado para el tratamiento del carcinoma gástrico y de la unión gastroeso-

fágica metastásica, en el CCRm, el hepatocarcinoma y el CPNM. Los EA más frecuentes de este fármaco son: hipertensión (16%), diarrea (14%), proteinuria (8%), tromboembolismo arterial (2%) y hemorragia (menor, 5%; mayor, 2%). Otras toxicidades menos frecuentes, con una incidencia $< 1\%$, son: perforación gastrointestinal, leucoencefalopatía posterior reversible y microangiopatía trombótica. Su perfil de toxicidad tiene un manejo similar al descrito previamente para bevacizumab (39).

INHIBIDORES MULTIQUINASA

El otro gran grupo de antiangiogénicos está compuesto por las pequeñas moléculas inhibitoras de múltiples receptores tirosina-quinasa (VEGFR-1,2 y 3, PDGFR, KIT, RET y FLT3): sorafenib, sunitinib, cabozantinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib y lenvatinib. Comparten con los anticuerpos monoclonales anti-VEGF los efectos de clase previamente descritos y su manejo (aunque con alguna peculiaridad y distintas incidencias debido a las distintas dianas moleculares inhibidas), las diferentes vías de administración y periodicidad y, por tanto, diferente farmacocinética. Sus principales EA se resumen en la tabla III (40-44).

INHIBIDORES ALK

Los inhibidores de *ALK* son el tratamiento de elección para los pacientes con CPNM avanzado con la translocación de *ALK* o *ROS1* (que representan un 5% y 1% de los CPNM, respectivamente). También ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado con mutación en el gen *MET* (*MET*del14) (45,46).

CRIZOTINIB

Crizotinib fue el primer inhibidor de esta clase. Se trata de un inhibidor selectivo del receptor tirosina-quinasa *ALK* y sus variantes, así como de la actividad tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR, c-Met). Conforme a los resultados del estudio PROFILE 1005 (47), las reacciones adversas de cualquier grado relacionadas con el tratamiento que se produjeron con mayor frecuencia fueron los trastornos de la visión (58%), gastrointestinales (diarrea [47%], náuseas [51%], vómitos [47%] y estreñimiento [35%]), elevación de transaminasas (30%), astenia (46%) y edema (38%). Los EA de grado 3 o 4 más frecuentes y que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron la neutropenia (11%) y la elevación de ALT y AST (11% y 6%).

La hepatotoxicidad, por lo general, se desarrolla durante los dos primeros meses de tratamiento. Es reversible, en su mayoría, con las interrupciones temporales de dosis,

TABLA III

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS (EA) DE LOS ANTIANGIÓGENICOS INHIBIDORES MULTITRINIQUINASA (40-44)

| | Sorafenib | Sumitinib | Cabozantinib | Pazopanib | Axitinib | Regorafenib | Vandetanib | Lenvatinib |
|---------------------------------|-----------|-----------|--------------|-----------|----------|-------------|------------|------------|
| HTA cualquier grado (%) | 17 | 30 | 33 | 40 | 51 | 30-60 | 33 | 68 |
| HTA G3-4 (%) | 4 | 12 | 14 | <1 | 23 | 9-28 | 9 | 42 |
| Proteinuria cualquier grado (%) | 12 | NR | 8-12 | 14 | 20 | 7 | 10 | 30 |
| Proteinuria G3-4 (%) | 0,9 | NR | NR | 2 | 4,6 | 1,4 | 0 | 10 |
| Hemorragia cualquier grado (%) | 15 | 30 | ND | 13 | 26 | 18 | NR | 35 |
| Hemorragia G3-4 (%) | 3 | 3 | 2 | 2 | 4 | 3 | NR | NR |
| Astenia cualquier grado (%) | 73 | 51 | 50 | 14 | 52 | >30 | 24 | 59 |
| Astenia G3-4 (%) | <10 | <10 | 8 | <10 | <10 | <10 | 6 | 9 |
| Diarrea cualquier grado (%) | 43 | 61 | 69 | 52 | 55 | 41 | 57 | 60 |
| Diarrea G3-4 (%) | 2 | 9 | 11 | 3,5 | 4 | 5-8 | 11 | 8 |
| EPP cualquier grado (%) | 30 | 29 | 41 | 6 | 32 | 51 | NR | 33 |
| EPP G3-4 (%) | 6 | 6 | 8 | NR | 8 | 12 | NR | 3 |

G3: grado 3; G4: grado 4; NR: no reportado; ND: no disponible.

y solo un 1% de los pacientes precisa la suspensión definitiva del tratamiento (45). Cabe destacar por su importancia la asociación entre crizotinib y el desarrollo de neumonitis, potencialmente mortal relacionada con el tratamiento, con una incidencia del 1%, que, por lo general, ocurre durante los primeros tres meses de tratamiento. Ante la sospecha de neumonitis, el tratamiento debe interrumpirse.

También se ha objetivado la prolongación del intervalo QTc (5%), que puede derivar en un riesgo aumentado de taquiarritmias ventriculares o de muerte súbita. Debe prestarse especial atención, por tanto, a aquellos pacientes en tratamiento concomitante con antiarrítmicos y con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas.

La incidencia de efectos adversos asociada a los otros inhibidores de ALK de segunda generación aprobados en Europa (ceritinib, alectinib y brigatinib) se repasa en la tabla IV de acuerdo a un reciente metaanálisis (45).

INHIBIDORES DE BRAF Y MEK

Aproximadamente el 50% de los melanomas avanzados alberga una mutación en *BRAF* (la V600E es la más frecuente) que induce la activación constitutiva de la vía MAPK (vía de la proteína quinasa activadora de mitógenos). Los inhibidores de *BRAF* (iBRAF) y de *MEK* (iMEK) han sido un gran avance para el tratamiento de los melanomas *BRAF* mutados. Actualmente están aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento del melanoma avanzado con la mutación *BRAF* V600E los iBRAF dabrafenib, vemurafenib y encorafenib, en monoterapia o en combinación con los tres iMEK cobimetinib, trametinib y benimetinib, respectivamente (48).

La mayoría de las toxicidades asociadas al tratamiento con los iBRAF o iMEK en monoterapia o en combinación han sido leves, de grados 1-2. La mayoría ha ocurrido al inicio del tratamiento y la incidencia ha disminuido progresivamente. Es necesario reducir la dosis (49-51) o interrumpir temporalmente el tratamiento en un tercio de los pacientes (27-38%, respectivamente) y suspenderlo definitivamente en un 3-9%. Con las terapias combinadas son más frecuentes las reducciones de dosis y las interrupciones temporales, que ocurren en un 11-58% y 46-67% de los casos, respectivamente. Es necesaria la interrupción permanente en un 11-14%. Hubo ≤ 2% de fallecimientos debidos a eventos adversos ocurridos durante el tratamiento.

INHIBIDORES DE BRAF EN MONOTERAPIA (DABRAFENIB, VEMURAFENIB Y ENCORAFENIB)

Las principales toxicidades reportadas en los ensayos clínicos fueron: cutáneas, pirexia, artralgias, aste-

TABLA IV

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS (EA) DE LOS INHIBIDORES DE ALK (ADAPTADO DE COSTA RB) (45)

| | <i>Crizotinib</i> | <i>Ceritinib</i> | <i>Alectinib</i> | <i>Brigatinib</i> |
|-----------------------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
| <i>Cualquier EA (%)</i> | 97,7 | 99,6 | 96,7 | ND |
| <i>Cualquier EA grado 3-4 (%)</i> | 31,1 | 44,9 | 21,6 | ND |
| <i>Cualquier SAE (%)</i> | 43,4 | 75,3 | ND | ND |
| <i>Diarrea (%)</i> | 56 | 81,2 | 13,7 | 38,2 |
| <i>Diarrea G3-4 (%)</i> | 1,7 | 5,6 | 0,6 | 0,5 |
| <i>Náusea (%)</i> | 55,3 | 739,9 | 15,3 | 40 |
| <i>Náusea G3-4 (%)</i> | 1,8 | 5,7 | 0,5 | 0,9 |
| <i>Vómito (%)</i> | 43,9 | 60,4 | 9,8 | 22,7 |
| <i>Vómito G3-4 (%)</i> | 2 | 5,2 | 0,6 | 0,5 |
| <i>Estreñimiento (%)</i> | 37,1 | 24,3 | 34,1 | 15,5 |
| <i>Estreñimiento G3-4 (%)</i> | 1,5 | 0,8 | 0,4 | 0,5 |
| <i>Astenia (%)</i> | 21,7 | 24,5 | 25,7 | 27,3 |
| <i>Astenia G3-4 (%)</i> | 2,1 | 6 | 1 | 0,5 |
| <i>Elevación de ALT (%)</i> | 21,7 | 46,9 | 14,3 | ND |
| <i>Elevación de ALT G3-4 (%)</i> | 9,1 | 22,8 | 4 | ND |
| <i>Elevación de AST (%)</i> | 21 | 38,8 | 15 | 14,5 |
| <i>Elevación de AST G3-4 (%)</i> | 5,7 | 11,4 | 3,9 | 0,5 |
| <i>Prolongación QTc (%)</i> | 14,4 | 9 | 1,2 | ND |
| <i>Prolongación QTc G3-4 (%)</i> | 3,9 | 0,9 | 0,8 | ND |
| <i>Neumonitis (%)</i> | 2,4 | 2,4 | 0,6 | ND |
| <i>Neumonitis G3-4 (%)</i> | 2 | 2,1 | 0,4 | ND |

SAE: evento adverso serio; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; QTc: intervalo QT corregido; ND: no disponible.

nia, cefalea y eventos gastrointestinales. El espectro de presentación fue similar en los iBRAF, aunque la pirexia se observa con más frecuencia con dabrafenib, mientras que la fotosensibilidad y la hepatotoxicidad, con vemurafenib.

Dentro de las toxicidades dermatológicas más frecuentes se encuentran: *rash*, alopecia, sequedad de piel, hiperqueratosis, papilomas, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, carcinoma de células escamosas de la piel, queratoacantoma, prurito y fotosensibilidad, esta última más asociada a vemurafenib que con dabrafenib (cualquier grado, 41% frente a 3%). Antes del tratamiento con vemurafenib, después de un mes de tratamiento y tras la modificación de la dosis, debe controlarse el electrocardiograma (ECG) y los electrolitos (incluyendo el magnesio) en todos los pacientes, puesto que está descrito un aumento del riesgo de arritmias ventriculares en relación a la prolongación del intervalo QT. Aunque

poco frecuentes, se han notificado reacciones oftalmológicas graves, incluyendo uveítis, iritis y oclusión venosa retiniana (48).

INHIBIDORES DE MEK EN MONOTERAPIA (TRAMETINIB, COBIMETINIB, BINIMETINIB)

Trametininib fue el único de los tres inhibidores evaluado en monoterapia (estudio METRIC [51]). Las toxicidades más frecuentemente reportadas fueron *rash*, diarrea, astenia, edema periférico, hipertensión y dermatitis acneiforme (más frecuente que con los iBRAF). Las neoplasias cutáneas, por el contrario, fueron poco frecuentes. Otras toxicidades menos habituales fueron la toxicidad ocular (que es un efecto secundario característico de estos fármacos, en forma de visión borrosa [4%], coriorretinopatía [$< 15\%$], papiledema, desprendi-

miento de retina, oclusión de la vena central de la retina [$< 0,2\%$]), descenso de la FEVI (7%) y toxicidad pulmonar (neumonitis, 2%) (48).

TERAPIAS COMBINADAS IBRAF-IMEK

En general, los eventos hiperproliferativos cutáneos asociados a los iBRAF disminuyeron su incidencia en las terapias de combinación. Los EA más frecuentes en cada combinación fueron:

- *Dabrafenib-trametinib*: pirexia (52-71%) y escalofríos (28-58%), ambos notablemente incrementados con la combinación. La pirexia fue el EA que con mayor frecuencia requirió reducción de dosis (13-14%), interrupciones temporales (30-32%) o definitivas (2-3%), astenia, cefalea, eventos gastrointestinales, hipertensión, artralgias y *rash*. Toxicidades como el edema periférico, la dermatitis acneiforme y la cardiotoxicidad, asociadas a los iMEK, se vieron incrementadas en la combinación.
- *Vemurafenib-cobimetinib*: los eventos gastrointestinales, la fotosensibilidad y la elevación de transaminasas se produjeron con una clara mayor incidencia que la reportada en monoterapia.
- *Encorafenib-binimetinib*: sobre todo presentaron eventos gastrointestinales, astenia, elevación de la creatinfosfoquinasa y cefalea (48).

MANEJO DE LA TOXICIDAD (48)

- *Pirexia*. Aparece generalmente durante el primer mes de tratamiento, con una mediana de 4,3 semanas hasta la primera aparición, con una duración media de 9 días y de presentación episódica. Por lo general, no está asociada con procesos infecciosos activos, por lo que no es necesario realizar estudios dirigidos en ausencia de focalidad infecciosa. Ante la aparición del primer episodio de pirexia o de sus síntomas asociados (escalofríos, sudoración nocturna), los fármacos deben retirarse (iBRAF, iMEK) cuanto antes, con lo que, por lo general, se consigue una resolución del cuadro en las siguientes 24 horas y los inhibidores pueden reintroducirse de forma segura a la misma dosis. Para aquellos casos recurrentes, se recomienda el uso de antipiréticos, así como los ciclos cortos de corticoides si persiste más de tres días. Si a pesar de ello no se consigue un control efectivo, debe valorarse una reducción de dosis o una interrupción temporal (que suele ser la maniobra más efectiva).
- *Toxicidad cutánea*. Puede ser manejada de acuerdo a lo expuesto en el apartado de la toxicidad por iEGFR. Las toxicidades más específicas, como los eventos de hiperproliferación cutánea, generalmen-

te se resuelven mediante su extirpación, sin llegar a requerir reducciones de dosis en su mayoría. La incidencia en todos los estudios fue aproximadamente del 20%, y ocurren generalmente al comienzo del tratamiento, con una mediana de unas 7-8 semanas hasta su primera aparición. Aunque inicialmente no aparezcan lesiones cutáneas, deben realizarse igualmente revisiones dermatológicas periódicas.

- *Fotosensibilidad*. Debe evitarse la exposición solar mientras esté con el tratamiento, llevar ropa protectora y usar protector solar y labial de amplio espectro cuando se encuentren al aire libre. En los casos de fotosensibilidad grado 2 intolerable o superior, se recomienda modificar la dosis
- *Toxicidad ocular*. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar precozmente la posible aparición de signos o síntomas de sospecha y remitirse al oftalmólogo para su valoración. Se recomienda la suspensión del tratamiento con iMEK en aquellos pacientes con oclusión de la vena central de la retina.

IMATINIB MESILATO

Imatinib es un inhibidor selectivo de la señal de transducción que actúa sobre los receptores de tirosina-quinasa BCR-ABL, C-KIT y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas). Es el tratamiento de elección para los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal.

Las toxicidades más frecuentes son (52):

- *Toxicidad cutánea*. Se manifiesta fundamentalmente como dermatitis o *rash*. Se presenta en el 30-70% de los pacientes, por lo general, de carácter leve a moderado, y su manejo es similar al descrito en el apartado de la toxicidad cutánea por inhibidores de EGFR. No tan frecuentes pero destacables pueden ser la hipopigmentación de la piel y el cuero cabelludo, la siringometaplasia escamosa ecrina, la pitiriasis rosada de Gilbert y el riesgo más elevado de sufrir herpes zóster.
- *Retención de líquidos/serositis*. Es el EA no hematológico más frecuente (74-84%) y el principal limitante en cuanto a dosis y la necesidad de reducirlas. La mayoría de los pacientes tiene cierto componente de edema superficial, generalmente de grados 1-2, de localización principalmente periorbitaria (13-50%), facial o de miembros inferiores. Aunque de forma menos frecuente (3-9%) también pueden presentarse casos graves de derrame pleural, edema pulmonar, derrame pericárdico, ascitis, anasarca y edema cerebral. El tratamiento deberá ser individualizado según la localización y la gravedad de la toxicidad. Puede ser tratado mediante diuréticos y otras medidas terapéuticas de soporte

en los casos leves y moderados, o con la suspensión temporal del fármaco.

- *Toxicidad gastrointestinal*. Náuseas (43-55%), diarrea (25-32%), vómitos (17-41%), dispepsia (18%) y estreñimiento (8,5%).
- *Toxicidad hematológica*. Las más frecuentemente observadas son anemia y neutropenia. De grados 3-4 solo se observan en un 7% de los casos.
- *Otros*. Astenia, dolores osteomusculares (13-28%), calambres y dolor abdominal (27%).

INHIBIDORES DE mTOR (TEMSIRÓLIMUS Y EVEROLIMUS)

Estos inhibidores análogos de la rapamicina, que actúan sobre mTOR, comparten una serie de EA que son específicos de su clase, entre los que se encuentran alteraciones metabólicas, hematológicas, respiratorias y dermatológicas. Excepto la neumonitis, que es una toxicidad que se incrementa con la dosis administrada, el resto son idiosincráticos. Los EA más frecuentemente observados (> 30%) en el tratamiento con ambos inhibidores fueron: el *rash* cutáneo, astenia (reportada hasta en el 50% de los pacientes, con grados 3-4 en el 11%), mucositis, náuseas, edemas y anorexia. Las alteraciones analíticas más frecuentes (> 30%) fueron: anemia, hiperglucemia e hiperlipidemia. También se ha objetivado toxicidad renal en forma de proteinuria (53,54).

- *Rash cutáneo*. Es la toxicidad más frecuente (47-76% de los pacientes tratados con temsirólimus y 25-50% con everólimus). Suele aparecer en las dos primeras semanas de tratamiento y asociar o no prurito. Debe prevenirse mediante el uso de cremas emolientes y la aplicación de fotoprotectores. Una vez ya instaurado, y según su gravedad, su manejo deberá realizarse basándose en las mismas indicaciones que para los iEGFR (Tabla II).
- *Mucositis*. Suele ser de aparición temprana y dosis dependiente, y tiene un manejo similar al descrito para los iEGFR (Tabla II). Ante la sospecha de sobreinfección fúngica, deberán asociarse enjuagues de nistatina y tratamiento con fluconazol o clotrimazol orales. Para las toxicidades de grados 3-4 sin mejoría, debe interrumpirse el tratamiento.
- *La toxicidad gastrointestinal* se manifiesta como mucositis o diarrea, y se observa en el 30-40% de los pacientes (< 3% de grado 3-4). El manejo de la diarrea es similar al del resto de fármacos detallado en apartados previos.
- *Toxicidad pulmonar*. Puede aparecer en forma de neumonitis intersticial, con una incidencia de hasta un 29% con temsirólimus (de grados 3-4 hasta en el 15%) y un 13% con everólimus (de grados 3-4, 3%). Se caracteriza radiológicamente por la aparición de opacidades en vidrio deslustrado reticulares y/o consolidaciones multilobares. Suele aparecer

tras 3 meses de tratamiento y suele ser asintomática. Cuando produce síntomas, los más frecuentes son tos, disnea y fatiga. La toxicidad de grado 1 podrá manejarse mediante monitorización clínica estrecha, y la de grado 2 dependerá de la intensidad de los síntomas (en ocasiones precisa ajustes de dosis e incluso inicio de corticoides). Para aquellas toxicidades de grado 3-4, deberá ingresarse al paciente, retirar los fármacos e iniciar corticoides iv.

- *Trastornos metabólicos*. Es frecuente la aparición de hiperglucemia (89% con temsirólimus y 50% con everólimus; < 12%, de grados 3-4), así como un aumento de las cifras de colesterol y triglicéridos (24-27% con temsirólimus, hasta 75% con everólimus; de grados 3-4, 1%). Por todo ello, es importante la instrucción sobre estilos de vida saludables, síntomas y control de glucemia, monitorizar las cifras de colesterol y triglicéridos e incluso valorar la introducción de antidiabéticos orales, insulina o antilipemiantes.

INHIBIDORES DE CICLINAS

Los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas son una nueva herramienta contra el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, metastásicos o localmente avanzados. Palbociclib, ribociclib y abemaciclib (este último aún no aprobado en España) van dirigidos de forma selectiva contra CDK4 y CDK6.

PALBOCICLIB

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado, notificadas en los ensayos clínicos aleatorizados (55,56), fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) de grado ≥ 3 fueron neutropenia, leucopenia, anemia, fatiga e infecciones. Fue necesaria la reducción o modificación de dosis en el 34,4% de los pacientes, y fue necesaria una interrupción permanente debido a alguna reacción adversa en el 4,1% de los casos. La neutropenia de cualquier grado fue el EA más frecuentemente notificado (80,6%), con una mediana de 15 días hasta su aparición, un 55,3% de neutropenias de grado 3 y un 10,1% de neutropenias de grado 4. A pesar de ello, fueron de fácil manejo dado el bajo riesgo de infecciones, puesto que solo se notificaron neutropenias febriles en un 0,9-2,1% de los pacientes.

RIBOCICLIB

Comparte con palbociclib la toxicidad hematológica y la mayoría de los EA, con un 75% de neutropenias

de cualquier grado (de grado 3 en el 49,7% y de grado 4 en el 96%) con una tasa de tasa de neutropenia febril del 1,5%.

Además de las hematológicas, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado notificadas en los estudios aleatorizados (56,57) fueron infecciones, náuseas, fatiga, alopecia y diarrea. Las de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia, leucopenia, elevación de transaminasas, náuseas, vómitos, fatiga e infecciones. Requirieron reducciones de dosis en el 54% de los casos, y la suspensión definitiva en el 7,5%. Toxicidades de perfil algo diferente al palbociclib son la elevación de transaminasas (cualquier grado, 15-16%; grados 3-4, 7-9%, con un 3,6% de interrupciones del tratamiento) y la prolongación del intervalo QTcF (2,7% de las pacientes, originando solo un 0,9% de interrupciones). A pesar de ser poco frecuente, debido a su potencial gravedad, la posible toxicidad cardíaca debe monitorizarse mediante la realización de un ECG basal y repetirlo a los 14 días antes de empezar el segundo ciclo y, posteriormente, según indicación clínica. Igualmente, debe evitarse el uso de ribociclib con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc y/o con inhibidores potentes de CYP3A4 y deben monitorizarse los electrolitos séricos.

INHIBIDORES DE PARP

Los inhibidores de PARP funcionan inhibiendo las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa (PARP-1, PARP-2 y PARP-3). Son los primeros fármacos en oncología que han aprovechado el concepto de la letalidad sintética: la inhibición de PARP en aquellas células con mutaciones en BRCA1/2 o déficits en cualquier otro punto del sistema de recombinación homóloga provoca que tengan de forma simultánea dos vías que no reparan correctamente el ADN, lo que lleva, por tanto, a la muerte celular (58-60).

OLAPARIB

Los principales EA objetivados han sido leves o moderados. Los más frecuentes son gastrointestinales (la mayoría de grados 1-2: náuseas, 73%; vómitos, 38%; diarrea, 32%; disgeusia, 27%; hiporexia, 22%, y estreñimiento, 21%, con solo un 3% de náuseas y vómitos de grado 3), astenia (62% de grados 1-2; 4%, de grado 3), anemia y cefalea (25% de grados 1-2; 1%, de grado 3). Análíticamente el evento más destacable es la anemia (24% de grados 1-2; 18%, de grado 3 y un 1% de grado 4), seguida de la neutropenia (14% de grados 1-2 y 5% de grados 3-4) y la trombocitopenia (13% de grados 1-2 y 1% de grado 3). Las toxicidades de grado ≥ 3 fueron: anemia (19%), astenia (4%) y neutropenia (5%). Aunque infrecuente, conviene destacar por su potencial gravedad el riesgo de desarrollar una leucemia mieloide aguda

(incidencia de un 1% en los estudios). Por lo general, las toxicidades son manejables, con interrupciones temporales (reportadas en un 45%) y reducciones de dosis (25%), con solo un 11% de suspensiones definitivas.

NIRAPARIB

Presenta un perfil de toxicidad, fundamentalmente digestiva, similar al olaparib, aunque la incidencia de EA hematológicas varía entre ambos. La incidencia de toxicidad de grado ≥ 3 fue del 74,1% en los pacientes tratados con niraparib, en su mayoría relacionados con alteraciones analíticas (trombocitopenia, 33,8%; anemia, 25,3%, y neutropenia, 19,6%), en general todas manejables con modificaciones de dosis. Habitualmente las alteraciones hematológicas aparecen durante los tres primeros ciclos. Los EA de grado ≥ 3 son infrecuentes después de un adecuado ajuste inicial de dosis. La aparición de síndrome mielodisplásico fue de un 1,4% (59).

CORRESPONDENCIA:

Jaime Feliu
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: jaime.feliu@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Ver. 4.03. Bethesda, MD: nci; 2010. Available from: <http://evs.nci.nih.gov>
2. Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. In: Wang Z (editor). ErbB Receptor Signaling. Methods in Molecular Biology. Vol 1652. New York: Humana Press. 2017. DOI: 10.1007/978-1-4939-7219-7
3. Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2010;17(Suppl. 1):S18-S30.
4. Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res* 2014;79:34-74. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.11.002
5. Portrazza® (necitumumab). Ficha técnica del medicamento. The European Medicines Agency (EMA). Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/portrazza-epar-product-information_es.pdf
6. Roskoski R. Small molecule inhibitors targeting the EGFR/ErbB family of protein-tyrosine kinases in human cancers. *Pharmacol Res* 2018;139:395-411. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.11.014
7. Hofheinz RD, Segart S, Safont MJ, et al. Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;114:102-13. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.032
8. Peng Y, Li Q, Zhang J, et al. Update review of skin adverse events during treatment of lung cancer and colorectal carcinoma with epidermal growth receptor factor inhibitors. *Biosci Trends* 2018;12(6):537-52. DOI: 10.5582/bst.2018.01246

9. Owczarek W, Słowińska M, Lesiak A, et al. The incidence and management of cutaneous adverse events of the epidermal growth factor receptor inhibitors. *Adv Dermatol Allergol* 2017;XXXIV(5):418-28.
10. Lacouture ME, Anadkat M, Jatoti A, et al. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(2):85-96. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.12.004
11. Melosky B, Leighl NB, Rothenstein J, et al. Management of EGFR TKI-induced dermatologic adverse events. *Curr Oncol* 2015;22(2):123-32. DOI: 10.3747/co.22.2430
12. Li J YH. Skin toxicity with anti-EGFR monoclonal antibody in cancer patients: A meta-analysis of 65 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82:571-83.
13. 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 Thorac Oncol* 2016;12(4):633-43. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.2236
14. Chu CY, Choi J, Eaby-Sandy B, et al. Osimertinib: A Novel Dermatologic Adverse Event Profile in Patients with Lung Cancer. *Oncologist* 2018;23:891-9.
15. Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, et al. Cutaneous side effects of new antitumor drugs: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(8):133-40. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0133
16. Melosky B, Hirsh V. Management of Common Toxicities in Metastatic NSCLC Related to Anti-Lung Cancer Therapies with EGFR-TKIs. *Front Oncol* 2014;4(September):1-6. DOI: 10.3389/fonc.2014.00238
17. Liu S, Kurzrock R. Understanding toxicities of targeted agents: implications for anti-tumor activity and management. *Semin Oncol* 2015;42:863-75.
18. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19:1079-95. DOI: 10.1007/s00520-011-1197-6
19. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farm Hosp* 2012;36(3):148-58. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.004
20. Kenigsberg B, Wellstein A, Barac A. Left Ventricular Dysfunction in cancer treatment. *JACC Heart Fail* 2018;6(2):87-95. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.024
21. Herceptin® (trastuzumab). Ficha técnica del medicamento. The European Medicines Agency (EMA). Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_es.pdf
22. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(6):474-86. DOI: 10.1016/j.recesp.2016.12.021
23. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Trastuzumab. *Oncologist* 2011;16(6):800-10.
24. Perjeta® (pertuzumab). Ficha técnica del medicamento. The European Medicines Agency (EMA). Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_es.pdf
25. Gao J, Swain SM. Pertuzumab for the treatment of breast cancer : a safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(6):853-63. DOI: 10.1517/14740338.2016.1167185
26. Kowalczyk L, Bartsch R, Singer CF, et al. Adverse Events of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Breast Care* 2017;12:401-8. DOI: 10.1159/000480492
27. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.
28. Chatsipriou D. Safety Profile and Clinical Recommendations for the Use of Lapatinib. *Breast Care (Basel)* 2010;5(s1):16-21. DOI: 10.1159/000285776.
29. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43. DOI: 10.1056/NEJMoa064320
30. Pérez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:679-86.
31. Al JY et. Monoclonal antibodies targeting vascular endothelial growth factor: current status and future challenges in cancer therapy. *BioDrugs* 2009;23(5):289-304.
32. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20,000 Patients. *J Am Hear Assoc* 2017;6. DOI: 10.1161/JAHA.117.006278
33. Arora N, Gupta A, Singh PP. Biological agents in gastrointestinal cancers : adverse effects and their management. *J Gastrointest Oncol* 2017;8(3):485-98. DOI: 10.21037/jgo.2017.01.07
34. Avastin® (bevacizumab). Ficha técnica del medicamento. The European Medicines Agency (EMA). Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf
35. Olmos VP, Ramos Gallo MJ, Rebollo MA, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. *Med Clin* 2015;144(Supl. 1):3-15.
36. Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al. Systematic Review of the Risk of Adverse Outcomes Associated with Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors for the Treatment of Cancer. *PLoS One* 2014;9(7):e101145. DOI: 10.1371/journal.pone.0101145
37. Zaltrap® (afibercept). Ficha técnica del medicamento. The European Medicines Agency. Disponible en: <http://productos.sanofi.es/Zaltrap-Ft.pdf>
38. Santoni M, Guerra F, Conti A, et al. Incidence and risk of cardiotoxicity in cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Treat Rev* 2017;59:123-31.
39. Cyramza® (ramucirumab) [prescribing information]. Indianapolis: Eli Lilly and Company. 2018.
40. Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Semin Oncol* 2019;8(59):1-8. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.11.004
41. Cabanillas ME, Hu MI, Durand J, et al. Challenges Associated with Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Metastatic Thyroid Cancer. *J Thyroid Res* 2011;2011:985780. DOI: 10.4061/2011/985780
42. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470
43. Inlyta® (axitinib). Ficha técnica del medicamento. The European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=2944>
44. Stivarga® (regorafenib). Ficha técnica del medicamento. The European Medicines Agency (EMA). Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_es.pdf
45. Costa RB, Costa RLB, Talamantes SM, et al. Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer Search strategy. *Oncotarget* 2018;9(31):22137-46.
46. Awad MM, Costanza G, Kravets S, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients (pts) with MET exon 14 mutant (METdel14) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):8511-8511. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.8511
47. Blackhall F, Camidge DR, Shaw AT, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005 : efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced / metastatic ALK-positive non- small-cell lung cancer. *ESMO Open* 2017;2:1-10. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000219
48. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *Oncologist* 2017;22:823-33. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0456

49. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: Amulticentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358-65.
50. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
51. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-14.
52. Thanopoulou E JI. The safety profile of imatinib in CML and GIST: long-term considerations. *Arch Toxicol* 2012;86(1):1-12. DOI: 10.1007/s00204-011-0729-7
53. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(2):177-86. DOI: 10.1517/14740338.2013.752814
54. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
55. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
56. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, et al. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4 / 6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist* 2017;22(9):1039-48.
57. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709
58. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
59. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310
60. Pujade-lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1 / 2 randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2