

Toxicidad cardiopulmonar de los antineoplásicos

I. OREJANA MARTÍN, J. POZAS PÉREZ, M. SAN ROMÁN GIL, J. MOLINA CERRILLO,
T. ALONSO GORDOA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Las opciones terapéuticas para el abordaje del cáncer se han incrementado en los últimos años, lo que ha permitido prolongar la vida de nuestros pacientes y mejorar su calidad de vida. En este último punto, se centran diferentes esfuerzos para intentar aunar supervivencia y calidad de vida a través de un manejo óptimo de la toxicidad aguda y crónica de los tratamientos oncológicos. Dos órganos especialmente sensibles al tratamiento antineoplásico son el corazón, por su limitada capacidad de regeneración y alto consumo energético, y el pulmón, por la importante morbilidad y evolución progresiva resistente al tratamiento en el contexto de una toxicidad farmacológica. Por ello, en la siguiente revisión se realiza un recorrido sobre las principales manifestaciones de la toxicidad cardiopulmonar de los clásicos y nuevos antineoplásicos junto a los últimos avances en el conocimiento de su mecanismo molecular.

PALABRAS CLAVE: Toxicidad. Cardiovascular. Pulmonar. Oncológico.

TOXICIDAD CARDÍACA

INTRODUCCIÓN

El miocardio es un consumidor importante de energía para llevar a cabo sus funciones de excitabilidad, automatismo, conductividad, contractilidad y tonicidad. Aunque la incidencia global de toxicidad cardiovascular es relativamente baja, su importancia clínica, máxime en pacientes con posibilidad de curación desde el punto de vista oncológico, impulsa el desarrollo de estudios o subanálisis sobre seguridad cardíaca de los fármacos, al igual que la profundización en la investigación sobre factores de riesgo, monitorización, tratamiento y criterios

ABSTRACT

The therapeutic options for an oncological treatment approach have increased in recent years, allowing us to prolong our patients' life by improving their quality of life. In this sense, different efforts are currently focused to try to combine survival and quality of life through an optimal management of the acute and chronic toxicity of oncological treatments. Two organs are of special interest in the management of antineoplastic treatment toxicity that are the heart, due to its limited capacity for regeneration and high energy consumption, and the lung, due to the important morbidity and progressive evolution resistant to treatment in the context of pharmacological toxicity. Therefore, the following review will focus on the main signs and symptoms of cardiopulmonary toxicity of the antineoplastic drugs, together with the latest advances in the knowledge of their molecular mechanism.

KEY WORDS: Toxicity. Cardiovascular. Pleuro-Pulmonary. Oncology.

de interrupción o reintroducción de cada fármaco. En definitiva, resulta un campo muy amplio cuyo estudio clínico, y sobre todo molecular para una correcta prevención, continúa en desarrollo.

ANTIMETABOLITOS

Fluorouracilo

5FU es el segundo quimioterápico que con más frecuencia produce toxicidad cardíaca después de las antraciclinas. La incidencia se estima entre el 1% y el 19%, dependiendo de las series (1), y está influida por

la presencia de ciertos factores de riesgo, la dosis y la vía de administración (en infusión continua más que en *bolus*). Entre los factores de riesgo más importantes para padecer dicha toxicidad, estarían la presencia de alteraciones en arterias coronarias y el uso concomitante de radioterapia. La toxicidad por las fluoropirimidinas es una entidad poco definida, especialmente en lo que respecta al mecanismo de fisiopatológico y a su manejo. Aunque el mecanismo de producción subyacente no está del todo establecido y probablemente sea multifactorial, el que mejor sustenta los datos preclínicos y clínicos es un vasoespasmio coronario (2) junto a un daño a nivel del endotelio vascular que active un estado protrombótico. Este estado contribuye a la cardiotoxicidad y, además, a una pérdida de cardiomiocitos o alteración en su metabolismo que justifique la disfunción cardíaca identificada en algunos casos. La manifestación clínica más común es la angina de pecho, pero también puede darse como infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar agudo, parada cardíaca, pericarditis y de forma asintomática con cambios en el electrocardiograma (ECG) (3). El abordaje de estos pacientes requiere la suspensión de la infusión y el tratamiento con antagonistas del calcio, betabloqueantes o nitratos (4).

A diferencia de las reacciones tóxicas graves al FU (tales como mielosupresión, diarrea, estomatitis y neurotoxicidad), que se asocian con niveles reducidos de actividad de la enzima responsable del catabolismo del FU, dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), la influencia de las deficiencias enzimáticas sobre la cardiotoxicidad no está clara (5). Los efectos antitumorales y las toxicidades sistémicas asociadas con el FU están relacionadas con su metabolito trifosfato de fluorouridina (FUTP). La uridina es un nucleósido pirimidina de origen natural que aumenta las reservas celulares de trifosfato de uridina (UTP) y compite con la FUTP para la incorporación al ácido ribonucleico (ARN) del progenitor hematopoyético y las células de la mucosa gastrointestinal, atenuando así la toxicidad de la FU/FUTP en los tejidos normales. El triacetato de uridina es un profármaco oralmente activo de la uridina. El uso de este agente podría considerarse en un paciente con toxicidad grave, incluida la toxicidad cardíaca relacionada con la fluoropirimidina, que persiste a pesar de la interrupción del fármaco y del inicio de la terapia antianginosa (6).

El retratamiento de los pacientes que han tenido toxicidad cardíaca por 5FU es controvertido, así como las estrategias profilácticas con nitratos o antagonistas de calcio. En general, no se recomiendan en la mayoría de los pacientes (7). Los biomarcadores séricos de lesión cardíaca (troponinas, la isoenzima MB de la creatina quinasa [CK-MB]), péptido natriurético N-terminal (NT-proBNP) o niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) pueden o no estar elevados, por lo que su papel como marcadores predictivos es controvertido.

Capecitabina

Es un profármaco oral del 5-fluorouracilo en forma de fluoropirimidina carbamato y que se convierte finalmente en 5-fluorouracilo a través de la timidilato fosforilasa presente en el tejido tumoral. En la literatura existen menos casos recogidos de cardiotoxicidad relacionada con este fármaco que con FU (se estima una frecuencia inferior al 2%). Estos episodios poseen un mecanismo fisiopatológico similar al FU que, finalmente, conduce al vasoespasmio y a la trombosis. Además, la incidencia puede ser mayor en pacientes tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino. La sintomatología asociada a capecitabina parece ser más prolongada y persistente en relación con la vía de administración, por lo que aquellos pacientes con un episodio de cardiotoxicidad previa con 5-FU no deberían recibir capecitabina (8).

Fludarabina

Análogo de las purinas (adenosina), de uso extenso en las enfermedades oncohematológicas. Aunque en monoterapia se asocia raramente a toxicidad cardíaca, manifestada como episodios de insuficiencia cardíaca (9), en combinación con melfalán, a altas dosis, se ha relacionado con episodios de toxicidad cardíaca potencialmente fatal, incluso en pacientes sin antecedentes cardiovasculares de interés, con una función cardíaca normal pretrasplante alogénico y limitada dosis previa de antraciclinas si la recibieron (10). Asimismo, el melfalán a altas dosis en monoterapia tampoco se considera un fármaco cardiotoxico (únicamente se ha relacionado con la posible aparición de fibrilación auricular paroxística), aunque la combinación sí que ha demostrado tener este potencial (11).

OTROS ANTIMETABOLITOS

Metotrexato

Es un fármaco que actúa mediante la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, interfiriendo en la síntesis de ADN. Aunque no se trata de un fármaco con toxicidad cardíaca definida, se han descrito episodios de extrasístoles ventriculares (12), supraventriculares, síncope e infarto agudo de miocardio (13).

Citarabina o arabinósido de citosina (ARA-C)

Es un antagonista de las pirimidinas, asociado a alteraciones en la conducción cardíaca (14) y pericarditis con posible evolución a derrame pericárdico o taponamiento cardíaco. El tratamiento con corticoides puede resolver el cuadro de pericarditis.

*ANTIMICROTÚBULOS**Alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina, vinorelbina)*

Son fármacos que bloquean la mitosis mediante la unión específica a la β -tubulina. Inicialmente, se reportaron episodios de isquemia miocárdica con una presentación clínica de angina de Prinzmetal (15), que se ha relacionado con la capacidad vasoconstrictora de estos fármacos, induciendo un espasmo coronario y una toxicidad directa sobre las miofibrillas (16). Estas complicaciones han sido reportadas especialmente con vinblastina, pero también han sido descritas con vincristina y vinorelbina.

Taxanos

Estos fármacos administrados en monoterapia son relativamente inocuos desde el punto de vista cardiológico. Por un lado, el paclitaxel (utilizado para recubrir *stents* coronarios por su capacidad para inhibir la proliferación endointimal de la arteria) se ha relacionado con trastornos en la conducción cardíaca, principalmente con episodios de bradicardia, la mayoría asintomáticas y sin secuelas clínicas, con una frecuencia de hasta el 30% (17). Se ha estudiado ampliamente la cardiotoxicidad asociada a su combinación con doxorubicina, y se ha identificado un riesgo de cardiotoxicidad similar al de doxorubicina en monoterapia, con la recomendación de no superar los 340-380 mg/m² y modificando el esquema de administración (aumentando el tiempo entre doxorubicina y taxanos) (18), ya que el paclitaxel reduce el aclaramiento de doxorubicina en aproximadamente un 30% (19), asumiendo un riesgo de insuficiencia cardíaca inferior al 5% (20). Además, estos taxanos actúan estimulando la formación de doxorubicinol en el miocardio, un metabolito de la doxorubicina y mediador en la cardiomiopatía inducida por el fármaco (21), y se duda sobre la posible potenciación del efecto cardiotoxico de la doxorubicina por este mecanismo. El nab-paclitaxel parece que se asocia a un perfil de cardiotoxicidad similar a la formulación sin albúmina.

Mesilato de eribulina

Tras identificar en un estudio no aleatorizado la prolongación del intervalo QT el día 8 del ciclo, la FDA recomienda realizar una monitorización electrocardiográfica estrecha en pacientes con insuficiencia cardíaca, con bradiarritmias o aquellos en tratamiento con fármacos que prolongan el QT o con alteraciones hidroelectrolíticas, corrigiendo previamente la hipopotasemia e hipomagnesemia, además de evitar su administración en síndrome QT largo congénito.

*AGENTES ALQUILANTES**Ciclofosfamida*

Es un agente alquilante del grupo de las mostazas nitrogenadas, cuya toxicidad cardíaca se asocia con su administración a altas dosis y se presenta durante su administración o dentro de las primeras 3 semanas. El mecanismo parece ser secundario a un daño tóxico sobre el endotelio capilar y el cardiomiocito, que conduce a episodios de insuficiencia cardíaca congestiva (o descensos subclínicos de la fracción de eyección/alteraciones electrocardiográficas). Su evolución más grave puede conducir a una necrosis cardíaca hemorrágica (22), que se manifiesta como una miocarditis, pericarditis o derrame pericárdico y taponamiento cardíaco (23). Esta toxicidad es dosis y esquema dependiente y el riesgo aumenta a partir de 170 mg/kg durante 4 días o 120 mg/kg durante 2 días junto con antraciclinas, por lo que precisa una monitorización estrecha. Actualmente, con la administración fraccionada del fármaco (24) o el uso concomitante de formulaciones liposomales de antraciclinas, la incidencia ha disminuido drásticamente.

Ifosfamida

En un análisis retrospectivo de 52 pacientes que recibieron ifosfamida en combinación con otros fármacos para el trasplante autólogo de médula ósea, 9 pacientes presentaron una insuficiencia cardíaca congestiva moderada-severa. Este cuadro fue generalmente reversible, y cursó con episodios de arritmias cardíacas concomitantes, coincidiendo con un empeoramiento de la función renal. A nivel histológico se evidencia fibrosis y petequias a nivel epicárdico o hemorragia subendocárdica, sin evidenciar signos de isquemia miocárdica o estenosis coronaria (25).

Cisplatino

El mecanismo exacto de daño vascular se desconoce, pero parece ser multifactorial en relación con una hipomagnesemia, así como con otras alteraciones iónicas secundarias a la nefrotoxicidad del fármaco. Estas alteraciones estimulan la activación de sustancias vasoactivas (renina, angiotensina, serotonina, norepinefrina y acetilcolina) en las arterias coronarias. Todo ello induce un espasmo coronario e isquemia miocárdica, alteraciones en la agregación plaquetaria y elevación del factor Von Willebrand en plasma, lo que favorece los eventos trombóticos, secundarios al daño sobre el endotelio, entre otros (26). Además, el cisplatino puede inducir una peroxidación lipídica de las membranas celulares de los cardiomiocitos, modificando su estructura y fun-

ción, demostrando una elevación de enzimas cardíacas en plasma (LDH, CKMB, TnI) (27), por lo que agentes antioxidantes podrían tener un efecto protector. Así, las principales manifestaciones clínicas descritas corresponden con fenómenos de Raynaud, hipertensión, accidentes cerebro-vasculares, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca y fibrosis de arterias coronarias.

Busulfán

Se usa en altas dosis en el esquema de quimioterapia previo al trasplante de médula ósea. Hay reportado un caso de fibrosis del endocardio que se atribuye al mismo (28).

ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

Antraciclinas

Las antraciclinas producen toxicidad cardíaca, principalmente a través de mecanismos que involucran la formación de especies reactivas de oxígeno. El daño ocasionado al miocito fue originalmente atribuido a la producción de especies tóxicas reactivas de oxígeno (ROS) y aumento del estrés oxidativo, lo que causaba un daño irreversible del cardiomiocito, lo que resultaba en fibrosis del tejido cardíaco (29). Sin embargo, estudios recientes revelan la implicación de la topoisomerasa II, concretamente la forma beta de esta enzima, ya que la delección del gen Top2b en modelos murinos protege frente a la toxicidad mediada por doxorubicina (30).

Los factores de riesgo para la toxicidad por doxorubicina incluyen edades extremas (> 65 años o < 4 años), sexo femenino, alteraciones cardíacas preexistentes (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FEVI, ≤ 50), hipertensión, tabaco, dislipemia, obesidad, diabetes y exposición acumulada a antraciclinas (31). Los efectos cardiotoxicos de las antraciclinas son muy variables entre individuos, lo que sugiere una susceptibilidad genética además de los mencionados factores de riesgo. Muchos estudios han relacionado variantes genéticas en genes asociados con el transporte y metabolismo de las antraciclinas o con el estrés oxidativo inducido por las mismas (32).

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad cardíaca mediada por antraciclinas se han clasificado clásica y temporalmente en:

- Tempranas. Aparecen durante el tratamiento e incluyen anomalías electrocardiográficas, arritmias (supraventriculares o ventriculares), bloqueo auriculoventricular, síndrome de perimiocarditis (particularmente con mitoxantrona) y disfunción ventricular con o sin síntomas y signos de insuficiencia cardíaca (IC).

- Tardías. Aparecen años después y engloban signos y síntomas de IC tales como disnea, edema, fatiga y ortopnea.

El diagnóstico se establece en pacientes con disfunción ventricular con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca que han tenido exposición a antraciclinas.

Todo paciente debe ser evaluado desde el punto de vista cardiológico mediante exploración física y ecocardiografía antes del inicio del tratamiento con antraciclinas. En aquellos pacientes con FEVI inicial inferior al 40%, deberá evitarse el uso de antraciclinas. Si el paciente tiene FEVI inicial superior al 50%, no se recomienda tratamiento preventivo. Para aquellos pacientes con FEVI inicial entre 40 y 50%, se recomienda tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA2) asociados a beta bloqueantes, además de la estrecha monitorización de la función ventricular. No se recomienda la medición de troponinas ni péptidos natriuréticos durante el tratamiento con antraciclinas (33). No debe superarse una dosis acumulativa de más de 400 mg/m². Si tras evaluar riesgo/beneficio, el paciente se beneficia de continuar el tratamiento, se recomienda el uso de dexrazoxane en aquellos que superen dosis acumuladas de 300 mg/m² (34). Este agente reduce la formación de radicales libres. Asimismo, el uso de formas liposomales de las antraciclinas limitan la cardiotoxicidad.

Mitoxantrone

Al ser considerado un análogo de las antraciclinas, la cardiomiopatía que produce es también a través de un mecanismo dosis dependiente de liberación de radicales libres, que daña el cardiomiocito. Así, el mitoxantrone puede producir cuadros de alteraciones electrocardiográficas y arritmias, descensos asintomáticos de la FEVI o insuficiencia cardíaca. Se ha encontrado una incidencia de efectos adversos cardiovasculares en torno al 2,6%, con una dosis acumulada de 140 mg/m².

Mitomicina C

Causa alquilación y entrecruzamiento del ADN. Aumenta la incidencia de cardiotoxicidad con dosis acumuladas de > 30 mg/m². Además, se encuentra principalmente implicada en la cardiotoxicidad inducida por un sinergismo con la administración concomitante con antraciclinas (35). Histológicamente, se ha observado un daño similar al inducido por la administración de radioterapia.

Bleomicina

Se asocia a tres cuadros diferentes de cardiotoxicidad. En primer lugar, con muy baja incidencia, pero potencial-

mente grave, en forma de pericarditis. En segundo lugar, se ha descrito clínica de dolor precordial típico, sin otros síntomas o signos asociados, sin secuelas posteriores, que no precisan interrupción de la infusión del fármaco ni recurren en futuras administraciones. Además, cuadros de isquemia miocárdica en pacientes jóvenes tratados con regímenes de quimioterapia con bleomicina y en combinación con etopósido (36), entre otros.

INHIBIDORES DE TOPOISOMERASAS

Etopósido

Se ha relacionado con infarto de miocardio y angina vasoespástica en varias series de casos. Además, suele formar parte de esquemas con cisplatino que se han asociado con toxicidad cardíaca aguda y diferida (37).

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Trastuzumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular del receptor de crecimiento epidérmico 2 (HER2 también conocido como ErbB2). Para el 15-20% de los tumores de mama que sobreexpresan dicho receptor, trastuzumab es una terapia importante tanto en estadios iniciales como avanzados de la enfermedad. Otros tumores con sobreexpresión de HER2 también se benefician de su uso como el caso del carcinoma gástrico.

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad por trastuzumab son en la mayoría de los casos asintomáticos y se caracterizan por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (38). Pocas veces esta reducción se traduce en insuficiencia cardíaca clínica. La incidencia de la cardiotoxicidad por trastuzumab varía en función de determinados factores de riesgo, como son la edad mayor de 50 años, índice de masa corporal elevado, alteraciones cardíacas previas y el uso anterior o concomitante de antraciclinas (39,40). La toxicidad cardíaca del trastuzumab asociado a antraciclinas es mayor cuando se dan de forma concomitante y cuando la dosis acumulada de doxorubicina supera los 300 mg/m². La administración concomitante de ambos fármacos se considera segura cuando la dosis acumulada de doxorubicina no supera los 180 g/m². La toxicidad parece disminuir cuando el tratamiento con trastuzumab es posterior al tratamiento con antraciclinas (41).

La función cardíaca debe ser evaluada previamente al inicio del tratamiento con trastuzumab, y en el caso de su uso asociado a antraciclinas, se debe evaluar antes del inicio del tratamiento con antraciclinas y previo al inicio del trastuzumab. Se recomienda seguimiento de la función cardíaca a los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciar el tra-

tamiento. Los pacientes con FEVI por encima de 50% pueden iniciar el tratamiento; sin embargo, en aquellos pacientes con FEVI por debajo del 50% deberán analizarse los riesgos y los beneficios (42).

El tratamiento de la toxicidad cardíaca mediada por trastuzumab es similar al tratamiento clásico de la insuficiencia cardíaca con beta bloqueantes e IECA, junto a la interrupción del fármaco. A diferencia de las antraciclinas, en donde la biopsia muestra destrucción de los miocitos, en el caso del trastuzumab el miocito disminuye su capacidad contráctil, de ahí que la cardiotoxicidad por trastuzumab sea en muchos casos reversible. Dicha reversibilidad permite en algunos casos volver a utilizar el fármaco (43).

Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal frente al VEGF A. La cardiotoxicidad asociada parece estar relacionada, por un lado, con la inhibición de la función del VEGF para regular el tono vasomotor y la presión arterial y, por otro, por la inhibición de la cardioprotección del VEGF sobre el miocardio. Las principales manifestaciones clínicas son la hipertensión arterial y los eventos tromboembólicos que se presentan como accidentes cerebrovasculares o cardiopatía isquémica (44,45). Estas manifestaciones se han visto en todas las indicaciones del bevacizumab. Sin embargo, también puede presentarse como una insuficiencia cardíaca congestiva cuando se da asociado a antraciclinas o paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico. Esta toxicidad no ha sido reportada en otras indicaciones del bevacizumab (46). El riesgo de toxicidad cardiovascular aumenta en mayores de 65 años, con la presencia de hipertensión arterial previa, con la administración concomitante o previa de antraciclinas (47) y en los que tienen un antecedente de evento tromboembólico. Durante el tratamiento con bevacizumab se recomienda monitorización de la tensión arterial, especialmente en el inicio, durante las primeras semanas de tratamiento. El objetivo es mantener unas cifras de tensión arterial por debajo de 140/90 mmHg. En caso de superarlas, se recomienda inicio de tratamiento antihipertensivo (48).

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal frente al CD52, presente en los linfocitos B y T, cuyo mecanismo implicado en la toxicidad cardíaca está mediado por citoquinas. Tras su infusión se produce un aumento de los niveles plasmáticos de TNF-alfa, IFN alta e IL-6, produciendo un vasoespasmo coronario, una miocarditis o una disfunción ventricular transitoria sin infarto, probablemente a través de un ataque directo sobre los linfocitos que infiltran el miocardio. Aunque la incidencia es baja, se han reporta-

do casos de insuficiencia cardiaca sintomática y alteraciones en el ritmo cardiaco (49).

Cetuximab

Es un anticuerpo monoclonal frente al EGFR cuya acción inhibitoria de la angiogénesis y estabilización de los neovasos alrededor del tumor podría tener implicación en un aumento del riesgo de toxicidad cardiovascular. Presenta una baja incidencia de cardiotoxicidad, que se asocia a su administración en combinación con otros fármacos, como el cisplatino o 5-fluorouracilo (50).

Pertuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor de la dimerización de HER2 mediante la unión al epítipo del dominio de dimerización, que actúa, además, de forma indirecta sobre los otros miembros de la familia de receptores de factores de crecimiento. Su uso concomitante con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2+ que han progresado a trastuzumab en monoterapia, así como su uso asociado a trastuzumab y docetaxel en primera línea, han demostrado un beneficio significativo en estas pacientes. Ambos usos no incrementan la cardiotoxicidad producida por el trastuzumab de forma significativa. Se recomienda estudio de la función cardíaca basal al inicio del tratamiento y monitorización durante el mismo (51).

Aflibercept

Es una proteína de fusión recombinante que contiene los factores de crecimiento vascular (VEGF) 1 y 2 fusionados con la fracción constante (Fc) de la inmunoglobulina G1 humana (IgG1), aprobado para el tratamiento del cáncer de colon metastásico. Al igual que el bevacizumab, funciona como un inhibidor del VEGF, aumentando la incidencia de hipertensión y eventos tromboembólicos, aunque en menor medida. Sin embargo, a diferencia del bevacizumab, no se ha visto un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca ni de eventos isquémicos. El cese del tratamiento con aflibercept ante el desarrollo de eventos tromboembólicos es controvertido. Su uso concomitante con anticoagulantes en pacientes con beneficio claro del fármaco puede considerarse en algunos casos (52,53).

Ramucirumab

Es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de VEGF 2 aprobado para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. A diferencia del resto de angiogénicos, en un metaanálisis de 2017 en el que se incluyeron datos

de seguridad de pacientes de seis ensayos clínicos aleatorizados con placebo no hubo un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos (54).

INHIBIDORES ABL QUINASA

Imatinib

Se une al dominio Abl de la proteína de fusión Bcr-Abl y también inhibe a c-kit y a PDGFR α y β . Se han reportado casos de insuficiencia cardiaca por alteraciones en la contractilidad miocárdica al deplecionar al cardiomiocito de ATP intracelular y activación de la vía JNK (Jun N-terminal kinases), identificándose en las biopsias de miocardio alteraciones similares a las miopatías inducidas por toxinas. Sin embargo, estas alteraciones patológicas y la relación a nivel molecular de la inhibición Abl1 y toxicidad cardiaca no siempre se trasladan en manifestaciones clínicas. A pesar de la evidencia de la cardiotoxicidad del fármaco, la incidencia en la LMC Ph+ es del 1-2% y aún menor en los pacientes con GIST. Se necesitan estudios prospectivos para conocer la toxicidad a largo plazo (55,56).

Dasatinib, nilotinib y bosutinib

Son tres fármacos similares al imatinib de segunda generación usados en el tratamiento de la LMC Ph+. Nilotinib y dasatinib se han asociado con la prolongación del QT, por lo que la monitorización y la corrección de anomalías en iones (como el potasio y el magnesio) en estos pacientes es aconsejable. Dasatinib se ha asociado con baja incidencia a dolor precordial, derrame pericárdico, disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca, sin estar claro el mecanismo subyacente. Bosutinib se ha relacionado con derrame pleural y pericárdico (57).

INHIBIDORES TIROSINA QUINASA

Los TKI han revolucionado el tratamiento de algunas enfermedades oncológicas y hematológicas, pero algunas de sus múltiples dianas terapéuticas pueden estar implicadas en la supervivencia del miocito, por lo que resulta importante la monitorización de un posible evento cardiaco y optimizar la orientación diagnóstica, terapéutica y preventiva de los fármacos que estén implicados (Tabla I).

TOXICIDAD PULMONAR

INTRODUCCIÓN

Los antineoplásicos tradicionales y las terapias dirigidas tienen, en general, numerosas reacciones adversas.

TABLA I
TOXICIDAD CARDIACA DE LOS INHIBIDORES TIROSINA QUINASA (ITK)

Fármaco	Mecanismo de acción	Manifestaciones clínicas	Tratamiento	Prevención
<i>Sunitinib</i> (58-60)	Inhibidor multiquinasa de VEGFR, PDGFR, c-Kit, FLT3 (FMS-related tyrosine kinase 3), CSFIR (colony-stimulating factor 1 receptor) y RET (receptor tyrosine kinases)	Hipertensión Insuficiencia cardíaca Disminución de FEVI asintomática Prolongación de QT	Suele ser reversible tras suspensión de tratamiento e instauración de tratamiento cardiológico	Control de TA antes y durante el tratamiento. Ecocardiograma antes y durante el tratamiento. ECG basal al inicio del tratamiento. Después solo si se usa fármaco que prolongue el QT de forma concomitante
<i>Sorafenib</i> (61-63)	Inhibidor multiquinasa de VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RAF1 y BRAF	Hipertensión Insuficiencia cardíaca Disminución de FEVI asintomática	Suele ser reversible tras suspensión de tratamiento e instauración de tratamiento cardiológico	Control de TA antes y durante el tratamiento.
<i>Lapatinib</i> (64-66)	inhibidor dual del EGFR y HER-2	Disminución de FEVI asintomática		
<i>Vandetanib</i> (67-69)	Inhibidor multiquinasa de VEGFR, EGFR y RET	Prolongación del intervalo QT Arritmias ventriculares (Torsade de pointes) Muerte súbita	Si QT durante tratamiento > 500 mg, suspender tratamiento hasta < 450 mg. Valorar reintroducir a dosis reducida. Corrección de cifras de calcio, magnesio y potasio	ECG al inicio del tratamiento y en la semana 2, 4, 8 y 12. Después cada tres meses. Monitorizar potasio, calcio y magnesio Control de TSH
<i>Crizotinib</i> y <i>Ceritinib</i> (70-72)	Inhibidor dual del c-Met y ALK	Bradicardia sinusal asintomática Prolongación del QT	Suspender tratamiento si QT > 500 mg. Si < 450, valorar reintroducir a dosis reducida. No reintroducir si se acompaña de insuficiencia cardíaca, hipotensión, <i>shock</i> , síncope o arritmias	Evitar en pacientes con síndrome de QT largo congénito, bradiarritmias, e tratamiento con fármacos que prolonguen el QT o alteraciones iónicas. Monitorizar con ECG y ionogramas de forma periódica
<i>Vemurafenib</i> (73)	Inhibidor de BRAF	Prolongación del QT Alteraciones electrofisiológicas	Suspender tratamiento si QT > 500 mg. Si < 450, valorar reintroducir a dosis reducida	Evitar en pacientes con síndrome de QT largo congénito, en tratamiento con fármacos que prolonguen el QT o alteraciones iónicas. Ionograma al inicio y si cambio de dosis ECG al inicio, a los 15 días, cada mes durante tres meses y posteriormente cada tres meses

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
TOXICIDAD CARDIACA DE LOS INHIBIDORES TIROSINA QUINASA (ITK)

<i>Fármaco</i>	<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Prevención</i>
<i>Regorafenib</i> (74)	Inhibidor multikinasa de VEGFR 1, 2 y 3, RET, KIT, receptor de factor de crecimiento de plaquetas alfa y beta y otras quinasas intra y extracelulares	Hipertensión Isquemia miocárdica Infarto de miocardio		Control TA
<i>Lenvatinib</i> (75)	Inhibidor multikinasa de VEGFR 1, 2 y 3, RET, KIT, receptor de factor de crecimiento de plaquetas alfa y factores de crecimiento de fibroblastos	Disminución de FEVI Insuficiencia cardíaca		Control TA
<i>Axitinib</i> (76,77)	Inhibidor de VEGFR 1, 2 y 3	Hipertensión Fenómenos tromboembólicos Disminución de FEVI		Control TA
<i>Cabozantinib</i> (78,79)	Inhibidor multikinasa de MET, VEGFR, RET, ROS 1 y otras kinasas.	Prolongación de QT Bradicardia Hipertensión Trastornos hidroelectrolíticos		Monitorizar con ECG y ionogramas periódicos
<i>Brigatinib</i> (80, 81)	Inhibidor de ALK	Bradicardia Hipertensión	Si paciente sintomático o hipertensión severa, valorar reducir dosis o suspender	Monitorizar frecuencia cardíaca y TA al inicio y durante el tratamiento
<i>Cobimetinib</i> (73)	Inhibidor de MEK. Se suele dar en asociación con vemurafenib	Disminución de FEVI		Monitorizar FEVI al inicio, al mes y después cada tres meses

TABLA II
TOXICIDAD PULMONAR DE AGENTES DIRIGIDOS CONTRA DIANAS MOLECULARES

<i>Agente</i>	<i>Complicaciones pulmonares</i>	<i>Dianas moleculares</i>
Gefitinib (119)		
Erlotinib (120)		
Osimertinib (121)	Neumonitis intersticial	EGFR (inhibidores TK)
Afatinib (122)		
Lapatinib (123)		
Dacomitinib		
Imatinib (124)	Derrame pleural Edema de pulmón no cardiogénico	
Dasatinib (126)	Derrame pleural Hipertensión pulmonar Neumonitis intersticial	BCR-ALB
Nilotinib (127)	Derrame pleural	
Bosutinib (128)	Derrame pleural	
Ponatinib (129)	Hipertensión pulmonar	
Crizotinib (132)		
Ceritinib (130)		
Alectinib (130)	Neumonitis intersticial	ALK
Lorlatinib (131)		
Brigatinib (132)		
Trametinib (82)	Neumonitis intersticial Derrame pleural	MEK 1 y 2
Vemurafenib (133)	Neumonitis intersticial (sarcoidosis-like)	
Idelalisib (134)	Neumonitis intersticial	PI3K δ
Copanlisib (136)	Neumonía infecciosa (incluido <i>Pneumocystis jirovecii</i>)	PI3K δ y α
Duvelisib (136)		PI3K δ y γ
Bevacizumab (137,138)	Hemoptisis TEP Fístulas traqueoesofágicas	VEGF
Sunitinib (139)	Hemoptisis TEP	
Sorafenib (140)	Neumonitis intersticial	
Pazopanib (141)	Neumotórax	
Cetuximab (142,143)	Neumonía intersticial Reacción de hipersensibilidad	EGFR (anticuerpo monoclonal)
Panitumumab (143)	Neumonía intersticial Reacción de hipersensibilidad	
Moxetumomab pasudotox (144)	Síndrome de extravasación capilar Reacción de hipersensibilidad	CD22 (inmunotoxina)
Rituximab (143,145)	Neumonitis intersticial Reacción transfusional Síndrome del distrés respiratorio del adulto	CD20
Trastuzumab (83)	Neumonitis intersticial Reacción transfusional Neumonitis neutrofílica aguda	HER2
Ado-Trastuzumab Emtasine (TDM-1) (146)	Neumonitis aguda	HER2 + antimicrotúbulos
Temsirolimus (148)	Neumonitis intersticial Hemorragia alveolar difusa	m-TOR
Everolimus (148)	Neumonitis intersticial	

TK: tirosina-quinasa. EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico. ALK: anaplastic lymphoma kinase. PI3K: phosphoinositide 3-kinase. VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular. Mtor: mechanistic o mammalian Target of Rapamycin.

Los pulmones son una diana habitual, con una importante morbimortalidad. Se estima que hasta un 10-20% de los pacientes tratados con antineoplásicos sufren alguna forma de daño pulmonar. Como sucede con los efectos adversos de otros fármacos, algunos son prevenibles, ya que están relacionados con el acúmulo de dosis, mientras que otros son idiosincráticos y, por tanto, no prevenibles (82,83).

En un estudio de 2012 se estimó que, de la incidencia de fallo respiratorio agudo asociado a fármacos en general, más de la mitad se debió a agentes citotóxicos (84). Se cree que la toxicidad pulmonar de estos agentes se debe a que los pulmones reciben todo el torrente sanguíneo, con una extensión de superficie capilar de 75 m², exponiéndose las estructuras alveolares a la toxicidad no intencionada en mayor medida que otros órganos (82). Se han postulado diversas teorías sobre la patogénesis: daño directo a los neumocitos o al endotelio capilar alveolar, daño oxidativo por radicales libres de oxígeno, liberación sistémica de citoquinas que conllevan disfunción endotelial, reactivación de un daño previo por radiación, etcétera (83).

Clínicamente, puede manifestarse con diferente sintomatología y puede emular los síntomas y signos de un proceso infeccioso o una enfermedad maligna, como son la tos no productiva, la disnea progresiva, la febrícula o fiebre, la hemoptisis y/o pérdida de peso con elevación de parámetros de reactantes de fase aguda en la analítica de sangre. En la radiografía y/o TC se objetivan diferentes hallazgos: desde un patrón reticular, parcheado o difuso, con extensión unilateral o bilateral, hasta opacidades en vidrio deslustrado, patrones intersticiales o consolidaciones alveolares. Otras pruebas complementarias son las de función pulmonar, con alteraciones descritas que van desde el descenso en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) hasta la presencia de un patrón restrictivo en las formas más avanzadas. Otra prueba a tener en cuenta es la realización de lavados broncoalveolares (BAL) o la toma de biopsias mediante broncoscopia, que ayudan, sobre todo, a excluir otras causas. Ha de realizarse un diagnóstico diferencial con infecciones, típicas, atípicas u oportunistas, alteraciones cardiológicas (relacionadas o no con los agentes antineoplásicos), daño pulmonar inducido por radiación en caso de radioterapia concomitante, etcétera (83).

Dado que los signos y síntomas no son específicos, se establece un diagnóstico de exclusión ante la sospecha de toxicidad pulmonar. Se ha de considerar cuando aparecen alteraciones clínicas respiratorias y/o radiográficas poco tiempo después de iniciar una terapia, desde días a semanas. Han de excluirse otras causas y, generalmente, la sintomatología se resuelve o mejora con la retirada del fármaco, terapia de soporte y, en algunos casos, corticoterapia, aunque esto último aún requiere de más estudios (82,83). La decisión de continuar, suspender o cambiar de tratamiento ha de evaluarse caso a caso, teniendo

en cuenta la gravedad y la naturaleza de la toxicidad, aunque habitualmente se opta por interrumpir el fármaco. La asociación de corticoterapia puede plantearse siempre y cuando se haya descartado etiología infecciosa subyacente o concomitante. No obstante, en ocasiones se inicia de forma empírica desde el principio en caso de alta sospecha clínica y/o importante severidad del cuadro (grados [G] 3-4 de NCI-CTC). En algunos casos se recomienda no utilizarlos, bien sea porque el paciente tiene contraindicada su administración, porque la toxicidad sea leve-moderada o porque no se espere mejoría del cuadro con corticoterapia, como ocurre en el caso de la fibrosis pulmonar establecida (83).

AGENTES CITOTÓXICOS CLÁSICOS

ANTIBIÓTICOS INTRATUMORALES

Bleomicina

La patogénesis de la toxicidad no está clara, pero parece basarse en el daño oxidativo, con un mecanismo de liberación de radicales libres que rompen el ADN y conducen a la muerte celular de neumocitos tipo I, así como al daño endotelial. Esto conlleva la migración de células inflamatorias –como los macrófagos alveolares– al foco intersticial con la liberación de citoquinas como TNF- α e IL1- β , que induce la formación de TGF- β , lo que contribuye también al daño endotelial (85). Además, dichos macrófagos también secretan factores de crecimiento que estimulan los fibroblastos y la producción de colágeno. Otros factores asociados al daño pulmonar son la susceptibilidad genética y la ausencia de enzima bleomicina hidrolasa en el tejido pulmonar (83,86).

Hay ciertos factores de riesgo, como la enfermedad pulmonar previa (edad \geq 40 años), enfermedad renal, dosis acumulativa (\geq 400 U) o infusión rápida en bolo. Asimismo, el tabaco, G-CSF o la exposición a altas concentraciones de oxígeno actúan como factores sinérgicos (83,86).

La incidencia de toxicidad varía desde 5-46% de los casos, con una mortalidad del 3% (4). Sin embargo, en los últimos años se especula que el riesgo de toxicidad pulmonar asociado a bleomicina podría ser menor: en un registro danés de 565 casos de tumores germinales, con una dosis acumulativa máxima de 150 U, se objetivó un 2% de toxicidad pulmonar aguda, con una sola muerte atribuible a bleomicina de las 15 acontecidas. A los 5 años, el 4,1% presentaba alteración restrictiva, mientras que el 2,7% presentó alteración obstructiva. A los 15 años, la función pulmonar volvió a su normalidad en la mayoría de los pacientes, y permaneció alterada en los casos que tuvieron previamente una cirugía pulmonar, un tromboembolismo pulmonar (TEP) o en fumadores (87).

Se han identificado diferentes métodos de *screening* para pacientes asintomáticos, como el uso de 18-FDG-PET o la espirometría con medición de DLCO. Esta se ha de considerar, sobre todo, en casos de pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar o edad avanzada, sin haberse llegado a una conclusión sobre el umbral a tener en cuenta (descenso de 15-35% respecto a basal durante la terapia o del 30-35%, según la FDA) (87). No obstante, su sensibilidad y especificidad están en duda y no hay un consenso sobre su utilidad (85,88). Con respecto al papel de 18-FDG-PET, se requieren más estudios para valorar su utilidad, ya que, aunque demuestre inflamación pulmonar, no es lo suficientemente específico. No obstante, es un método de *screening* prometedor (89).

La bleomicina se asocia a diferentes formas clínicas de toxicidad pulmonar: neumonitis intersticial con evolución a fibrosis pulmonar, neumonía organizada o neumonitis por hipersensibilidad. Esta última se presenta de forma aguda durante el primer mes de tratamiento debido a una reacción de hipersensibilidad (83). En la neumonitis intersticial la sintomatología aparece de 1 a 6 meses del inicio de terapia, de forma subaguda, y evoluciona a fibrosis pulmonar progresivamente en un 10% de los casos (85). En la radiografía suelen mostrarse áreas de opacificación subpleural bibasal con pérdida de volumen, además de otros patrones radiográficos menos comunes, como el patrón en panal de abeja en formas evolucionadas. Ante la duda, puede usarse el TC o FDG-PET (85,89). El tratamiento se basa en la interrupción de la bleomicina y en el inicio de corticoides, excepto en casos leves, asintomáticos o en situaciones avanzadas (fibrosis establecida) (83,85).

Mitomomicina-C

La mitomicina-c es un antibiótico antineoplásico utilizado en cáncer anal, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de mama. Los factores de riesgo para desarrollar toxicidad pulmonar incluyen la administración concomitante de otros fármacos (especialmente alcaloides de la vinca), el uso de oxigenoterapia y la irradiación torácica previa. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el broncoespasmo agudo, la neumonitis intersticial, la microangiopatía trombótica, la hipertensión pulmonar, la enfermedad venooclusiva pulmonar y el derrame pleural (90). El tratamiento consiste en la inmediata suspensión del fármaco. La corticoterapia es una opción en los casos de toxicidad grave (91).

Doxorubicina

La infusión de doxorubicina liposomal pegilada se ha asociado a la aparición de disnea durante sus primeros minutos en un 8% de los casos. También se han descrito

casos de neumonía organizada, neumonía intersticial y reactivación de la neumonitis por radiación. En un 10% de los casos puede conducir a SDRA (83,86).

Amrubicina

Esta antraciclina se ha asociado en un 3-7% de las ocasiones a neumonitis intersticial. La fibrosis pulmonar previa es el principal factor de riesgo, por lo que ha de usarse con cautela en estos pacientes. El tratamiento corticoideo, como en otros casos, tiene una efectividad incierta (92).

Mitoxantrone

Se han descrito casos de neumonitis intersticial aguda, con buena respuesta a terapia corticoidea. Sin embargo, la implicación del mitoxantrone *per se* es dudosa, ya que, en los casos descritos, está en terapia conjunta con otros antineoplásicos neumotóxicos (93).

AGENTES ALQUILANTES

Busulfán

Fue el primer agente citotóxico que se asoció con toxicidad pulmonar, con una incidencia estimada del 6%, aunque, al usarse en asociación con otros citotóxicos y con radioterapia, su implicación no está del todo clara (83). Los síntomas tardan una media de 3,5 años (8 meses a 10 años) en debutar, aunque, en algunos casos, empiezan a las 6 semanas (94). Comienza con tos seca y disnea y en la radiografía presenta un proceso infiltrativo alveolo-intersticial más severo que con otros agentes. Tiene mal pronóstico cuando aparecen los síntomas, con desarrollo progresivo de fibrosis. Los corticoides pueden intentar usarse junto a la terapia de soporte. Por otro lado, se han descrito casos de proteinosis alveolar debido a la descamación de las células epiteliales dañadas hacia los espacios alveolares, que son refractarios a los BAL terapéuticos (94). Sin embargo, el hecho de que se hayan descrito casos de proteinosis en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) no tratados con busulfán y que no se haya descrito ningún caso relacionado con el régimen de acondicionamiento para trasplante de médula ósea hace creer que puede estar más relacionado con la LMC que con el busulfán (95).

Clorambucil

La toxicidad es rara. Puede ocurrir durante el tratamiento o después (generalmente de los 6 meses a los 3 años), sin estar relacionada con la dosis utilizada. Sue-

le aparecer como una neumonitis intersticial de forma insidiosa, con opacidades reticulares en la radiografía. También se han descrito casos de neumonitis intersticial aguda y neumonía organizada. El tratamiento se basa en la interrupción del fármaco con el uso de corticoides en casos severos o resistentes al cese del fármaco. El pronóstico es nefasto, con una mortalidad del 50%, excepto en la neumonía organizada, que responde bien a la corticoterapia y a la interrupción del fármaco (83,86,94).

Ciclofosfamida

La toxicidad se estima en < 1%, más prevalente cuando concurre con otros factores sinérgicos, como la radiación torácica, el uso concomitante de otros citotóxicos o fármacos tóxicos para el pulmón. Se han descrito dos entidades: por un lado, la neumonitis aguda, que se desarrolla de 1 a 6 meses tras iniciar el tratamiento, con buena respuesta a su cese y administración de corticoides en la mayoría de los casos, y, por el otro, la neumonitis crónica, de inicio desde los seis meses a los seis años tras el tratamiento. Esta última se presenta de forma insidiosa con disnea progresiva y tos seca, y conduce a fibrosis con engrosamiento pleural y sin patrón en panal de abeja, con riesgo de desarrollar neumotórax (93). La forma tardía tiene mal pronóstico, ya que es refractaria a los corticoides. Se usa terapia de apoyo y, en algún caso, puede plantearse el trasplante (83,86,94).

Carmustina

Pertenece a la familia de las nitrosureas, junto a la lomustina y a la fotemustina. La carmustina es el fármaco mejor estudiado. Se han descrito incidencias variables de toxicidad del 1,5-20%. Se ha objetivado una relación dosis-dependiente, con un 30-50% de incidencia con dosis ≥ 1500 mg/m². Otros factores sinérgicos son la radioterapia, el uso concomitante con otros citotóxicos o las enfermedades pulmonares previas. El inicio es variable, desde pocas semanas a meses, en el caso de inicio temprano, con tos seca y disnea, hasta años en el caso de inicio tardío, con desarrollo insidioso de fibrosis a nivel de lóbulos superiores (83,86). La presentación tardía se asocia a una menor edad de inicio de tratamiento y suele ser asintomática de inicio, incluso con alteraciones establecidas en pruebas de imagen y funcionales (92). Se asocia a un pronóstico nefasto una vez se establecen los síntomas, con mortalidad del 50% a los 2 años. Se trata con el cese del fármaco y con el inicio de corticoides en algunos casos. No es efectivo en fibrosis establecida, en la que puede plantearse el trasplante pulmonar (83,86,94). Característicamente, se han descrito casos de neumotórax asociado (94).

Ifosfamida

Este fármaco se ha asociado con toxicidad pulmonar aguda y crónica. El desarrollo de neumonía intersticial se ha descrito tanto en pacientes que reciben la ifosfamida en monoterapia como en aquellos que la reciben asociada a otros fármacos (96). El uso de corticoides para el manejo de los casos severos permanece en discusión dada la ausencia de evidencia robusta.

Melfalán

Existen casos descritos de neumonía y broncoespasmo agudo en pacientes que reciben este fármaco, aunque es poco frecuente. Habitualmente el manejo consiste en suspender el tratamiento y pautar glucocorticoides y broncodilatadores (97).

Procarbazina

La toxicidad pulmonar inducida por procarbazina es muy poco frecuente. Se manifiesta en forma de hipersensibilidad, que aparece de forma aguda y se acompaña de eosinofilia (98).

Temozolamida

Se administra por vía oral y está aprobado para el tratamiento de tumores cerebrales. Se han descrito un 2-5% de casos de neumonitis en ensayos clínicos fase II (99).

FÁRMACOS ANTIMETABOLITOS

Gemcitabina

La gemcitabina es un análogo de las pirimidinas que se usa en el cáncer de páncreas y en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Se estima que solo el 1-2% de los pacientes expuestos al fármaco desarrollarán toxicidad pulmonar severa (100). Los cuadros clínicos más frecuentes incluyen neumonitis intersticial, edema pulmonar no cardiogénico, hemorragia alveolar, derrame pleural y neumonía aguda eosinofílica (101). La forma de presentación más habitual consiste en disnea, fiebre y tos, asociada a opacidades pulmonares de nueva aparición en la radiografía de tórax (102). Los hallazgos radiológicos típicos incluyen opacidades bilaterales en vidrio deslustrado, opacidades reticulares y aparición de líneas de Kerley. Habitualmente, el tratamiento consiste en suspender el fármaco y, solo en casos severos, puede plantearse una pauta corta de corticoides, con una rápida mejoría clínica y radiológica (103).

Metotrexato

La toxicidad pulmonar inducida por metotrexato puede manifestarse de forma aguda, subaguda o crónica; la subaguda es la presentación más frecuente, con un cuadro clínico insidioso consistente en disnea, tos y fiebre. La afectación histopatológica típica consiste en una infiltración linfocítica del intersticio, hiperplasia de las células epiteliales y displasia celular, que pueden degenerar en zonas de fibrosis. El tratamiento consiste en la suspensión definitiva del fármaco, acompañado, en los casos de toxicidad más grave, de una pauta de glucocorticoides por vía oral o intravenosa (104).

Cytarabina

Se ha observado un síndrome de extravasación capilar pleural dosis-dependiente, con alteración concomitante del pericardio y peritoneo, de inicio en las primeras 2 semanas. Se presenta hasta en un 14% de los casos, con clínica de edema agudo de pulmón no cardiogénico: disnea, tos e hipoxemia. Puede evolucionar a síndrome del *distress* respiratorio del adulto (SDRA), con una mortalidad del 10%. En la radiografía pueden apreciarse infiltrados unilaterales o bilaterales, con o sin derrame pleural (83). En algunos casos los corticoides son útiles, pero el tratamiento se basa en interrumpir el fármaco y en la terapia de apoyo, con un correcto manejo del volumen. También se han descrito casos de neumonía organizada, con buena evolución tras cesar el fármaco y corticoterapia. En los casos en los que se recurre a histología, se hallan, característicamente, infiltrados proteináceos intra-alveolares, sin atipia celular ni reacción inflamatoria y con daño endotelial asociado (86,94).

Fludarabina

La incidencia de toxicidad pulmonar se estima en 8,6%. Se asocia a neumonitis intersticial de comienzo, generalmente, a los 3 días de iniciar la quimioterapia, con sintomatología típica e infiltrados mixtos intersticiales-alveolares u opacidades nodulares en la radiografía. Dada la intensa inmunosupresión que produce, hay que tener muy presente las infecciones oportunistas en el diagnóstico diferencial. Los signos y síntomas suelen desaparecer con la interrupción del fármaco y el inicio de la corticoterapia, aunque se han descrito casos mortales (86,94).

Irinotecán

La toxicidad pulmonar inducida por irinotecán suele manifestarse en forma de neumonitis, una reacción

adversa dosis-dependiente (105). La incidencia de toxicidad pulmonar severa oscila entre el 1-2% de los casos (106), una cifra algo más elevada cuando se asocia a otros antineoplásicos (gemcitabina, fundamentalmente [107], o cuando se realiza radioterapia concomitante). Se recomienda suspender el tratamiento y, en ocasiones, el uso de una pauta corta de glucocorticoides orales se asocia a buenas respuestas (108).

Topotecán

No suele asociarse a toxicidad pulmonar, pero, cuando ocurre, se presenta habitualmente en forma de neumonía organizada, daño alveolar difuso y, en raras ocasiones, bronquiolitis constrictiva (109).

Pemetrexed

Es un antimetabolito que inhibe al ácido fólico y que está aprobado para el tratamiento del mesotelioma maligno y del carcinoma epidermoide de pulmón. Rara vez se ha asociado con toxicidad pulmonar, aunque se han descrito casos de neumonía intersticial, así como de SDRA. A pesar de la escasez de evidencia, se recomienda suspender el medicamento e iniciar tratamiento corticoideo una vez que se haya descartado de forma razonable la presencia de una causa infecciosa subyacente (110).

Raltitrexed

Fármaco aprobado para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y del cáncer colorrectal (CCR). Se han descrito casos poco frecuentes de hemorragia alveolar y neumonía intersticial aguda (111).

Podofilotoxinas

El etopósido es un inhibidor de las topoisomerasas II utilizado frecuentemente en el tratamiento del cáncer de pulmón. La toxicidad pulmonar asociada a este medicamento es poco frecuente. En la mayoría de los casos se da en pacientes tras un ciclo largo de tratamiento por vía oral, más que por vía intravenosa. Histopatológicamente, la lesión se caracteriza por la presencia de daño alveolar difuso con presencia de neumocitos tipo II atípicos. El tratamiento se basa en la suspensión del fármaco y, en algunas ocasiones, los pacientes han respondido satisfactoriamente a corticoterapia, aunque la evidencia, al igual que con otros fármacos antineoplásicos, es escasa. Hasta un tercio de los pacientes tratados con etopósido por vía intravenosa desarrollará reacciones de hipersensibilidad, que pueden manifestarse en forma de broncoconstricción

y disnea de aparición brusca. Esta reacción también puede ocurrir con el tenopósido, otro fármaco de la misma familia (112).

INHIBIDORES DEL PROTEASOMA

Bortezomib

Este inhibidor reversible del proteasoma 26S está aprobado para su uso en mieloma múltiple sintomático y linfoma de células del manto. En un 5% de los casos se asocia a disnea severa (\geq G3), aunque no se ha determinado la implicación del bortezomib *per se* y la contribución en dicha disnea de otras toxicidades, como la disfunción cardíaca o las infecciones respiratorias oportunistas por la mielosupresión producida. Se han descrito casos asociados de derrame pleural, neumonitis intersticial e hipertensión pulmonar (HTP), con una incidencia incierta. En general, el tratamiento, una vez excluidas otras entidades, se basa en interrumpir el fármaco e iniciar corticoterapia (86,113).

Carfilzomib

Inhibidor irreversible del proteasoma 26S, se relaciona con disnea en un 17-34% tras su administración intravenosa, que es autolimitada y no deja secuelas (114). Por otro lado, en un 2% de los casos, se asocia a HTP (el 1% es severa). El tratamiento se basa en interrumpir el fármaco, al menos hasta resolver los síntomas. Existen dudas respecto a su reintroducción a menor dosis, aunque se recomienda evitar dicha actitud (114).

INHIBIDORES DE LA MITOSIS

Taxanos (paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel)

Los taxanos pueden producir daño pulmonar. Aparecen con mucha mayor frecuencia con el paclitaxel y el docetaxel que con los otros dos compuestos. La forma más habitual de toxicidad pulmonar es la neumonitis intersticial, que puede aparecer de forma aguda, subaguda o crónica. De forma similar a otros fármacos, la incidencia de dicha toxicidad puede verse incrementada en pacientes que reciben terapia combinada con otros agentes quimioterápicos, radioterapia concomitante o en pacientes con antecedentes de patología pulmonar subyacente. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen disnea, tos seca y febrícula. De nuevo, el manejo consiste en la suspensión del fármaco. Pueden añadirse glucocorticoides en los casos más graves (116).

Alcaloides de la vinca

Se han descrito casos poco frecuentes de toxicidad pulmonar en pacientes tratados con vinblastina o vinorelbina, habitualmente en forma de broncoconstricción, neumonitis intersticial, nódulos pulmonares y edema de pulmón no cardiogénico.

DERIVADOS DEL PLATINO

Oxaliplatino

Se utiliza en combinación con el fluorouracilo y el folinato cálcico, fundamentalmente en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado (CCR). La asociación de este fármaco con toxicidad pulmonar es poco frecuente. Se ha asociado a neumonía intersticial, la neumonía organizada criptogénica, la neumonía eosinofílica y el daño alveolar difuso. Se han descrito casos de recuperación completa con la retirada del fármaco asociada a tratamiento de apoyo y corticoideo.

AGENTES INMUNOMODULADORES

Talidomida

La talidomida es un fármaco que se utiliza principalmente en el tratamiento del mieloma múltiple. El principal efecto adverso que origina a nivel pulmonar es la disnea, que se ha descrito hasta en el 50% de los pacientes, aunque la toxicidad pulmonar severa (grados 3 y 4) ocurre en menos del 5% de los casos. También se ha asociado a un aumento del riesgo tromboembólico, neumonitis intersticial y derrame pleural (117).

Lenalidomida

La lenalidomida es un análogo de la talidomida, que puede provocar sintomatología respiratoria (disnea y tos) hasta en un 15% de los pacientes. La neumonitis aparecerá hasta en un 10% de los casos, y será severa en la mitad de ellos (118).

TERAPIAS DIRIGIDAS

ANTI-EGFR

Gefitinib, erlotinib, afatinib y osimertinib: los inhibidores de la tirosina quinasa (TK) del receptor del factor de crecimiento epidérmico son fármacos orales utilizados fundamentalmente en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Aproximadamente un 1-4% de los pacientes que reciben estos fármacos desarrollarán

efectos adversos a nivel pulmonar, que se manifestarán habitualmente en forma de neumonitis intersticial. El mecanismo de toxicidad subyacente aún es desconocido, aunque se cree que el receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR) participa en la reparación de la pared de los alveolos, función que se vería afectada por los inhibidores dirigidos contra dicha molécula.

Gefitinib

Aunque la incidencia de neumonitis intersticial no es muy elevada (0,2-0,3% en población caucásica), puede ser fatal hasta en un 45% de los casos. Los factores de riesgo más importante son los niveles bajos de albúmina, el sexo femenino, la hipertensión arterial, la edad avanzada, PS bajo, el tabaquismo, la enfermedad cardíaca concomitante y la presencia de patología pulmonar subyacente. La presentación clínica más habitual consiste en disnea, tos y/o febrícula. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son opacidades intersticiales y/o alveolares. El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco y, en algunos casos, la adición de glucocorticoides puede ser beneficiosa (119).

Erlotinib

En población japonesa, se ha visto que aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con erlotinib desarrollarán toxicidad pulmonar en forma de neumonitis intersticial (120). Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas con gefitinib. De forma análoga al caso anterior, la suspensión del fármaco es lo principal. También pueden utilizarse corticoides.

Osimertinib

Hasta un 4% de los pacientes tratados con osimertinib sufrirán neumonitis intersticial. De hecho, en Estados Unidos se recomienda retirar el fármaco provisionalmente a los pacientes que presenten empeoramiento de clínica respiratoria (disnea, tos o fiebre), y suspenderlo definitivamente en caso de confirmarse el diagnóstico de neumonía intersticial (121).

Otros fármacos de esta familia también se han asociado con la aparición de toxicidad pulmonar: afatinib (122), lapatinib (123) y dacomitinib.

INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA BCR-ABL

Imatinib

Útil en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y en la LMC. La toxicidad pulmo-

nar más frecuente se manifiesta en forma de derrame pleural. Puede causar edema agudo de pulmón no cardiogénico (124). Aunque puede resolverse con la suspensión del fármaco, es frecuente que sea necesario el uso de glucocorticoides (125).

Dasatinib

De todos los fármacos de este grupo, es el que se ha asociado con mayor incidencia de toxicidad pulmonar. Las formas más habituales de presentación son el derrame pleural, la hipertensión pulmonar y la neumonitis (126).

Otros fármacos de esta familia (nilotinib, bosutinib y ponatinib) también se han relacionado con toxicidad pulmonar. Los dos primeros en forma de derrame pleural (127,128) y el último produciendo hipertensión pulmonar (129).

INHIBIDORES DE ALK

Los inhibidores de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) se utilizan en el cáncer de pulmón no microcítico metastásico que expresan el oncogén de fusión *EML4-ALK*. Con el uso de crizotinib, ceritinib, alectinib y lorlatinib se han descrito casos de neumonitis intersticial en el 0,4%-4% de la población estudiada (130,131). En cuanto al brigatinib, la incidencia es algo mayor que en los otros casos, con una presentación clínica más aguda. En algunos pacientes es posible reintroducir el fármaco cuando se haya resuelto la clínica (132).

INHIBIDORES DE MEK1 Y MEK2

Dentro de este grupo de fármacos aprobados para el melanoma metastásico destaca el trametinib, asociado en un 2% de los casos a neumonitis de inicio a los 2-5 meses. Se presenta con disnea, tos, hemoptisis e hipoxemia, y puede aparecer derrame pleural u opacidades radiográficas en pacientes asintomáticos (82). Por otro lado, el vemurafenib se ha relacionado con neumonitis intersticial, con una reacción granulomatosa sarcoidosis-like descrita en BAL. Se recomienda en ambos casos interrumpir el tratamiento ante la sospecha clínica, generalmente con buena evolución (133).

INHIBIDORES DE PI3KA

Por un lado, el idelalisib –de administración oral– se ha asociado a neumonía infecciosa y no infecciosa en un 11-17% de los casos. El 7% de los casos son severos y con casos mortales descritos. Clínicamente, se caracteriza por la

aparición de tos, disnea, descenso de saturación > 5% u opacidades en la placa de tórax, incluso sin sintomatología asociada (134,135). El copanlisib, inhibidor de PI3K δ y α intravenoso, tiene una incidencia de neumonitis de 5% (en algunos casos llega a ser mortal). Debido a la gran inmunosupresión que produce, favorece la aparición de infecciones respiratorias en un 14% de los casos, incluyendo las producidas por *Pneumocystis jirovecii*. Por último, el duvelisib, inhibidor oral de PI3K δ y γ , se asocia a una incidencia < 5% de neumonitis severas (en algunos casos es mortal). Todos estos fármacos han de iniciarse junto a profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* y, si aparece clínica respiratoria y/o alteraciones radiográficas, hay que interrumpir el tratamiento e iniciar corticoides en casos de gravedad moderada y severa. Puede valorarse la reintroducción a menores dosis si la neumonitis fuese $G \leq 2$ (136).

AGENTES CONTRA VEGF

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es imprescindible en el desarrollo de aporte sanguíneo, lo que es un prerrequisito para el crecimiento del tumor. Dentro de este grupo destaca el bevacizumab: de entre las complicaciones asociadas a este anticuerpo monoclonal, a nivel pulmonar destacan la hemorragia (en un 2,3% de los casos), que se presenta en forma de epistaxis o hemoptisis, el TEP y la formación de fístulas traqueoesofágicas. Se ha visto mayor relación entre la hemorragia pulmonar, manifestada como hemoptisis, y el carcinoma de células escamosas de pulmón (4/13 pacientes frente a 2/54 en adenocarcinomas en una serie de casos). Sin embargo, no se ha apreciado hemoptisis en otros cánceres tratados con bevacizumab. Se aconseja interrumpir el fármaco y tratamientos anticoagulantes y antiagregantes, asociar terapia de apoyo, y, si fuese necesario, el empleo de técnicas invasivas para frenar la hemorragia (137). Por otra parte, aunque bevacizumab incrementa el riesgo de trombosis arterial, es dudosa su implicación en el tromboembolismo venoso (138). Por otro lado, existen los inhibidores de la TK asociada al VEGF: el sunitinib se relaciona en un 17% y 20% de los casos con tos y disnea, respectivamente. También hay casos descritos de hemorragia pulmonar y de TEP, algunos mortales, sin haberse relacionado con neumonitis (139). En el caso de historia previa de trombosis arterial, no se contraindica el uso de antiangiogénicos, pero hay que tener un alto índice de sospecha y suspender el fármaco en caso de que el evento sea $G \geq 3$. El sorafenib raramente se asocia a toxicidad pulmonar (< 1%). Se han descrito casos de neumonitis intersticial, con alteración radiográfica en la mitad de los casos y con mortalidad en torno al 50%. Ante la sospecha, se ha de interrumpir el tratamiento (140). Por último, el pazopanib se ha relacionado con neumotórax en torno al 3-14%. El riesgo aumenta si hay lesiones pleurales o subpleurales (141).

ANTICUERPOS MONOCLONALES FRENTE A EGFR (EPIDERMAL GROWTH-FACTOR)

Dentro de estos fármacos encontramos el cetuximab, utilizado en CCR y en cáncer de cabeza y cuello avanzados. Se asocia a reacciones infusionales hasta en un 20% de los casos, con broncoespasmo en un 3% de ellos. La toxicidad pulmonar, representada como neumonía organizada o neumonía intersticial, es rara pero grave, con una incidencia del 1,2%. Como factores de riesgo destacan la edad avanzada, el inicio de síntomas en los primeros 90 días o la enfermedad pulmonar previa (142,143). El panitumumab, usado en CCR, presenta también reacciones infusionales, pero menos frecuentes (4%). La incidencia de neumonitis intersticial con posible desarrollo de fibrosis pulmonar es del 1,3%, con desenlace fatal en la mitad de los pacientes (143).

Moxetumomab pasudotox

Es una inmunotoxina que se une a los receptores de CD22 de linfocitos B. Se han descrito reacciones infusionales, con disnea en la mitad de los pacientes, incluso con el uso de premedicación. Por otro lado, la incidencia del síndrome de extravasación capilar varía del 5-34%, con un 2,5% de los casos severos. Comienza en la primera semana de terapia y se trata con corticoides y la interrupción del fármaco, o con su reinicio si la severidad es $G \leq 2$ (144).

Rituximab

Este anticuerpo monoclonal anti-CD20 se ha visto relacionado con reacciones infusionales en un 9-15% de los pacientes, con alteraciones respiratorias hasta en un 30% de ellos, llegando a experimentar SDRA en algunos casos. Hay casos descritos de neumonía organizada, con una incidencia estimada de 0,01-0,03%. Esta puede comenzar a las 2 semanas (temprana) o 2-3 meses más tarde (tardía), con buena respuesta a los corticoides y a la interrupción del fármaco. A pesar de que suele resolverse, se han descrito casos mortales (143,145).

Trastuzumab

Utilizado principalmente en cáncer de mama HER2+, este anticuerpo monoclonal produce un 15% de reacciones infusionales, con disnea entre otros síntomas, y < 0,3% de reacciones severas (con angioedema o broncoespasmo). Se han descrito diversos cuadros clínicos, con una incidencia total estimada de 0,4-0,6%. Puede producir un fallo agudo respiratorio con infiltrados rápidamente progresivos tras una sola dosis o una iniciarse de for-

ma subaguda tras 6 semanas. También se ha asociado a alveolitis neutrofílica aguda y neumonía organizada tras finalizar el tratamiento. Y, aunque infrecuente (0,1%), también hay casos mortales, por lo que, ante el desarrollo de sintomatología sospechosa, ha de interrumpirse el tratamiento, con o sin adición de corticoterapia. Además, se recomienda ser precavidos en caso de enfermedad pulmonar previa o afectación pulmonar metastásica (83). Por otro lado, el ado trastuzumab emtasine (trastuzumab y DM1, un agente citotóxico antimicrotúbulos) se ha asociado a neumonitis aguda en un 1% de los pacientes. Ante el inicio de síntomas respiratorios o la aparición de opacidades radiográficas, ha de interrumpirse el tratamiento e iniciar corticoides. En algunas series se ha objetivado una incidencia mayor de neumonitis, de las que un 50% son severas (146).

INHIBIDORES DE *mTOR* (MECHANISTIC O MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN)

Utilizado en cáncer renal avanzado y tumores neuroendocrinos no secretores, la neumonitis es un conocido efecto adverso de este grupo de fármacos, cuya fisiopatología se desconoce. Se han propuesto diversas teorías basadas en el daño directo, la mediación inmune o una combinación de ambas. Los hallazgos de anatomía patológica de alveolitis con linfocitosis y el predominio de células T CD4 en la citometría de flujo del BAL parecen inclinar la balanza hacia la implicación de un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad. Los cuadros clínicos asociados son neumonitis intersticial, con o sin fibrosis, neumonía organizada o neumonía intersticial linfocítica (147). Existen datos que relacionan el desarrollo de neumonitis con una mayor actividad antitumoral y mayor estabilidad de la enfermedad por criterios RECIST respecto a los que no la desarrollaron, lo cual podría emplearse como biomarcador en un futuro (147,148). El temsirolimus tiene una incidencia de neumonitis variable (2-36%), generalmente leves-moderadas, aunque hay casos mortales descritos. El inicio del cuadro clínico varía de los 6 meses al 1 año desde el inicio del tratamiento, aunque hasta en un 36% de los pacientes se hallan alteraciones radiográficas previas, con infiltrados alveolo-intersticiales bilaterales, opacidades en vidrio deslustrado o consolidaciones, de los cuales la mitad son asintomáticos. No está claro si hay que interrumpir o no el fármaco en pacientes asintomáticos, ya que, en algunos casos, se ha continuado sin empeoramiento de la neumonitis, y en otros se ha interrumpido y, al retomarlos, ha reincidido. En el caso de pacientes sintomáticos, con o sin alteraciones radiográficas, sí que ha de interrumpirse el fármaco e iniciar corticoides según la severidad (148). Por otro lado, el everolimus se ha asociado a hemorragia alveolar difusa en algún caso, pero es más común su relación con la neumonitis intersticial, sobre todo leve-moderada. De inicio en los 3 primeros meses,

tiene una incidencia del 8-14%. Tal y como sucede con el temsirolimus, pueden encontrarse hallazgos radiológicos antes del inicio de la clínica, principalmente consolidaciones focales en las bases pulmonares u opacidades en vidrio deslustrado (148). El tratamiento de la neumonitis está más protocolizado que en el caso del temsirolimus. Se aconseja interrumpir el tratamiento solo de forma permanente en caso de toxicidad grado 4, con inicio de corticoterapia en grados 3 y 4. Por otro lado, en grados ≤ 2 se interrumpe temporalmente, y puede reiniciarse a menor dosis en algunos casos. En grado 1 puede mantenerse el fármaco, salvo refractariedad a la terapia de soporte o empeoramiento (147).

CONCLUSIÓN

Tanto con los fármacos citotóxicos más clásicos como con las nuevas dianas moleculares que ofrecen cada vez mejores datos de supervivencia, también existe una preocupación creciente sobre el desarrollo de toxicidades limitantes, principalmente irreversibles, fatales o a largo plazo. Por ello, conocer el mecanismo molecular exacto de toxicidad, establecer criterios de monitorización, identificar factores de riesgo y ofrecer un tratamiento óptimo, así como los criterios de reintroducción segura de un fármaco, resultan imprescindibles para aunar un impacto en la supervivencia y calidad de vida de nuestros pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Teresa Alonso Gordoa
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar, km 9100
28034 Madrid
e-mail: talonso@oncologiahrc.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol* 2014;25:1059.
2. Jensen SA, Sorensen JB. 5-fluorouracil-based therapy induces endovascular injury having potential significance to development of clinically overt cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(1):57-64.
3. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J, et al. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. *J Clin Oncol* 1989;7(4):509-14.
4. Jensen SA, Sorensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58(4):487-93.
5. Milano G, Etienne MC, Pierrefite V, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br J Cancer* 1999;79:627.
6. Von Borstel R, O'Neil J, Bamat M. Vistonuridine: An orally administered, life-saving antidote for 5-fluorouracil (5FU) overdose. *J Clin Oncol* 2009;27:abstr 9616.

7. Jensen SA, Hasbak P, Mortensen J, et al. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *J Clin Oncol* 2010;28(36):5280-6.
8. Kwakman JJ, Simkens LH, Mol L, et al. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer* 2017;76:93.
9. Spriano M, Clavio M, Carrara P, et al. Fludarabine in untreated and previously treated B-CLL patients: a report on efficacy and toxicity. *Haematologica* 1994;79(3):218-24.
10. Van Besien K, Devine S, Wickrema A, et al. Regimen-related toxicity after fludarabine-melphalan conditioning: a prospective study of 31 patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(5):471-6.
11. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(4):323-34.
12. Kettunen R, Huikuri HV, Oikarinen A, et al. Methotrexate-linked ventricular arrhythmias. *Acta Derm Venereol* 1995;75(5):391-2.
13. Gasser AB, Tieche M, Brunner KW. Neurologic and cardiac toxicity following iv application of methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1982;66(7):1561-2.
14. Stamatopoulos K, Kanellopoulou G, Vaiopoulos G, et al. Evidence for sinoatrial blockade associated with high dose cytarabine therapy. *Leuk Res* 1998;22(8):759-61.
15. Mandel EM, Lewinski U, Djaldetti M. Vincristine-induced myocardial infarction. *Cancer* 1975;36(6):1979-82.
16. Bergeron A, Raffy O, Vannetzel JM. Myocardial ischemia and infarction associated with vinorelbine. *J Clin Oncol* 1995;13(2):531-2.
17. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1704-12.
18. Gianni L, Dombrowsky P, Sledge G, et al. Cardiac function following combination therapy with paclitaxel and doxorubicin: an analysis of 657 women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12(8):1067-73.
19. Pérez EA. Doxorubicin and paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer: efficacy and cardiac considerations. *Cancer Invest* 2001;19(2):155-64.
20. Pérez EA. Paclitaxel and cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3481-2.
21. Salvatorelli E, Menna P, Cascegnà S, et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318(1):424-33.
22. Katayama M, Imai Y, Hashimoto H, et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. *J Cardiol* 2009;54(2):330-4.
23. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141(6):758-63.
24. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1215-23.
25. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993;118(1):31-6.
26. İçli F1, Karaoğuz H, Dinçol D, et al. Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1993;72(2):587-93.
27. El-Awady el-SE1, Moustafa YM, Abo-Elmatty DM, et al. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies. *Eur J Pharmacol* 2011;650(1):335-41.
28. Perry MC. Effects of chemotherapy on the heart. In: Kapoor AS (editor). *Cancer and the Heart*. New York: Springer Verlag; 1986. p. 223.
29. Dowd NP, Scully M, Adderley SR, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo. *J Clin Invest* 2001;108:585.
30. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639.
31. Qin A, Thompson CL, Silverman P. Predictors of late-onset heart failure in breast cancer patients treated with doxorubicin. *J Cancer Surviv* 2015;9:252.
32. Ruiz-Pinto S, Pita G, Martín M, et al. Exome array analysis identifies ETV6 as a novel susceptibility gene for anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(1):249-56.
33. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35:893.
34. Sepe DM, Ginsberg JP, Balis FM. Dexrazoxane as a cardioprotectant in children receiving anthracyclines. *Oncologist* 2010;15(11):1220-6.
35. Verweij J, Funke-Küpper AJ, Teule GJ, et al. A prospective study on the dose dependency of cardiotoxicity induced by mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1988;5:159.
36. White DA, Schwartzberg LS, Kris MG, et al. Acute chest pain syndrome during bleomycin infusions. *Cancer* 1987;59:1582.
37. Schwarzer S, Eber B, Greinix H, et al. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J* 1991;12:748.
38. Fiúza M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer. *Adv Ther* 2009;26(Suppl. 1):S9.
39. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1293.
40. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, et al. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3157.
41. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685.
42. Goldhar HA, Yan AT, Ko DT, et al. The Temporal Risk of Heart Failure Associated With Adjuvant Trastuzumab in Breast Cancer Patients: A Population Study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
43. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107.
44. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol* 2011;22:1404.
45. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010;49:287.
46. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011;29:632.
47. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7135-42.
48. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596.
49. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, et al. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* 2004;104:655.
50. Gronich N, Lavi I, Barnett-Griness O, et al. Tyrosine kinase-targeting drugs-associated heart failure. *Br J Cancer* 2017;116:1366.

51. Swain SM, Ewer MS, Cortés J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Oncologist* 2013;18:257.
52. Van Cutsem E, Khayat D, Verslype C, et al. Phase I dose-escalation study of intravenous aflibercept administered in combination with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 2013;49:17.
53. Tang PA, Cohen SJ, Kollmannsberger C, et al. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:6023.
54. Arnold D, Fuchs CS, Taberero J, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol* 2017;28:2932.
55. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908.
56. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007;110:1233.
57. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25:3362.
58. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011.
59. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112:2500.
60. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol* 2011;29:3450.
61. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378.
62. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204.
63. Haas NB, Manola J, Ky B, et al. Cardiac safety analysis for a phase III trial of sunitinib or sorafenib or placebo in patients with resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl. 15):abstr 4500.
64. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733.
65. Perez 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.
66. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124.
67. US FDA drug approval summary for vandetanib in medullary thyroid cancer [accessed on April 25, 2011]. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022405s0001bl.pdf
68. Zang J, Wu S, Tang L, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e30353.
69. FDA-approved manufacturer's package insert for vandetanib [Accessed on January 25, 2013]. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=4dc7f0af-77fb-4eec-46b9-dd1c2dcdb4525>
70. Ou SH, Tong WP, Azada M, et al. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response. *Cancer* 2013;119:1969.
71. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/2057551bl.pdf?et_cid=33681002&et_rid=585254827&linkid=http%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2014%2f2057551bl.pdf [Accessed on April 29, 2014].
72. Ou SH, Azada M, Dy J, Stiber JA. Asymptomatic profound sinus bradycardia (heart rate ≤ 45) in non-small cell lung cancer patients treated with crizotinib. *J Thorac Oncol* 2011;6:2135.
73. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:632.
74. FDA-approved manufacturer's labeling information [Accessed on October 04, 2012]. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=824f19c9-0546-4a8a-8d8f-c4055c-04f7c7#section-6.5or>
75. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206947s0001bl.pdf?et_cid=35470087&et_rid=907466112&linkid=http%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2015%2f206947s0001bl.pdf [Accessed on February 20, 2015]
76. Qi WX, Min DL, Shen Z, et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;132:2967.
77. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:228.
78. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:871.
79. Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, et al. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet* 2016;388:518.
80. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490.
81. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2087721bl.pdf?et_cid=39193335&et_rid=907466112&linkid=https%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2017%2f2087721bl.pdf [Accessed on June 01, 2017].
82. Leger P, Limper AH, Maldonado F. Pulmonary Toxicities from Conventional Chemotherapy. *Clin Chest Med* 2017;38:209.
83. Dana Oprea A. Chemotherapy Agents with Known Pulmonary Side Effects and Their Anesthetic and Critical Care Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31(6):227-35.
84. Dhokarh R, Li G, Schmickl CN, et al. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest* 2012;142:845.
85. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001;120(2):617-24.
86. Meadors M, Floyd J. Pulmonary Toxicity of Chemotherapy. *Seminars in Oncology* 2016;33:98-105.
87. Lauritsen J, Kier MG, Bandak M, et al. Pulmonary Function in Patients with Germ Cell Cancer Treated With Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. *J Clin Oncol* 2016;34:1492.
88. McKeage MJ, Evans BD, Atkinson C, et al. Carbon monoxide diffusing capacity is a poor predictor of clinically significant bleomycin lung. *New Zealand Clinical Oncology Group. J Clin Oncol* 1990;8:779.
89. Falay O, Öztürk E, Bölükbaşı Y, et al. Use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of bleomycin-induced pneumonitis in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1114.
90. Okuno SH, Frytak S. Mitomycin lung toxicity. Acute and chronic phases. *Am J Clin Oncol* 1997;20:282.
91. Chang AY, Kuebler JP, Pandya KJ, et al. Pulmonary toxicity induced by mitomycin C is highly responsive to glucocorticoids. *Cancer* 1986;57:2285.
92. Yoh K, Kenmotsu H, Yamaguchi Y, et al. Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment. *J Thorac Oncol* 2010;5(9):1435-8.

93. Tomlinson J, Tighe M, Johnson S, et al. Interstitial pneumonitis following mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone (MCP) chemotherapy. *Clin Oncol (RColl Radiol)* 1999;11:184-6.
94. Limper Andrew H. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25:53-64.
95. Ohmachi K, Ogiya D, Morita F, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in a patient with chronic myeloid leukemia in the accelerated phase. *Tokai J Exp Clin Med* 2008;33:146.
96. Baker WJ, Fistel SJ, Jones RV, et al. Interstitial pneumonitis associated with ifosfamide therapy. *Cancer* 1990;65:2217.
97. Akasheh MS, Freytes CO, Vesole DH. Melphalan-associated pulmonary toxicity following high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1107.
98. Mahmood T, Mudar R. Pulmonary toxicity secondary to procarbazine. *Am J Clin Oncol* 2002;25:187.
99. Brandwein JM, Yang L, Schimmer AD, et al. A phase II study of temozolomide therapy for poor-risk patients aged ≥ 60 years with acute myeloid leukemia: low levels of MGMT predict for response. *Leukemia* 2007;21:821.
100. Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine—a safety review. *Anticancer Drugs* 1998;9:191.
101. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008;133:528.
102. Belknap SM, Kuzel TM, Yarnold PR, et al. Clinical features and correlates of gemcitabine-associated lung injury: findings from the RADAR project. *Cancer* 2006;106:2051.
103. Tamura M, Saraya T, Fujiwara M, et al. High-resolution computed tomography findings for patients with drug-induced pulmonary toxicity, with special reference to hypersensitivity pneumonitis-like patterns in gemcitabine-induced cases. *Oncologist* 2013;18:454.
104. Jakubovic BD, Donovan A, Webster PM, et al. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Can Respir J* 2013;20(3):153-5.
105. Yamada M, Kudoh S, Fukuda H, et al. Dose-escalation study of weekly irinotecan and daily carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002;87:258.
106. Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2910.
107. Rocha-Lima CM, Herndon JE 2nd, Lee ME, et al. Phase II trial of irinotecan/gemcitabine as second-line therapy for relapsed and refractory small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 39902. *Ann Oncol* 2007;18:331.
108. Madarnas Y, Webster P, Shorter AM, et al. Irinotecan-associated pulmonary toxicity. *Anticancer Drugs* 2000;11:709.
109. Edgerton CC, Gilman M, Roth BJ. Topotecan-induced bronchiolitis. *South Med J* 2004;97:699.
110. Hochstrasser A, Benz G, Joerger M, et al. Interstitial Pneumonitis after Treatment with Pemetrexed: A Rare Event? *Chemotherapy* 2012;58(1):84-8. DOI: 10.1159/000336131
111. Schallier D, Neyns B, De Mey J, et al. Raltitrexed-related pulmonary toxicity. *Acta Oncol* 2000;39:537.
112. Gurjal A, An T, Valdivieso M, et al. Etoposide-induced pulmonary toxicity. *Lung Cancer* 1999;26:109.
113. Miyakoshi S, Kami M, Yuji K, et al. Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3492.
114. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120:2817.
115. Bielopolski D, Evron E, Moreh-Rahav O, et al. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *J Chemother* 2017;29:113.
116. Pontes LB, Armentano DPD, Soares A, et al. Fatal pneumonitis induced by oxaliplatin: description of three cases. *Case Reports in Oncology* 2012;5(1):104-9. DOI: 10.1159/000337030.
117. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, et al. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol* 2006;17:372.
118. Chen C, Reece DE, Siegel D, et al. Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009;146:164.
119. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213.
120. Yoshioka H, Komuta K, Imamura F, et al. Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients in the phase IV POLARSTAR surveillance study of Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014;86:201.
121. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689.
122. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213.
123. Capri G, Chang J, Chen SC, et al. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:474.
124. Breccia M, D'Elia GM, D'Andrea M, et al. Pleural-pericardic effusion as uncommon complication in CML patients treated with Imatinib. *Eur J Haematol* 2005;74:89.
125. Grimison P, Goldstein D, Schneeweiss J, et al. Corticosteroid-responsive interstitial pneumonitis related to imatinib mesylate with successful rechallenge, and potential causative mechanisms. *Intern Med J* 2005;35:136.
126. Bergeron A, Réa D, Levy V, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:814.
127. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841.
128. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403.
129. Quilot FM, Georges M, Favrolt N, et al. Pulmonary hypertension associated with ponatinib therapy. *Eur Respir J* 2016;47:676.
130. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189.
131. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018.
132. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490.
133. Giraud V, Longbert C, Houille-Crepin S, et al. Relapsing pneumonitis due to two distinct inhibitors of the MAPK/ERK pathway: report of a case. *BMC Cancer* 2015;15:732.
134. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370(11):1008-18.
135. Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase- δ , as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2014;123(22):3406-13.
136. Cheson B, O'Brien S, Ewer MS, et al. Optimal Management of Adverse Events from Copanlisib in the Treatment of Patients with Non-Hodgkin Lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(3):135-41.
137. Flinn I, O'Brien S, Kahl B, et al. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- δ , γ , is clinically active in advanced hematologic malignancies. *Blood* 2018;131(8):877-887.

138. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
139. Zangari M, Fink LM, Elice F, et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009;27:4865.
140. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, et al. Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. *Int J Clin Oncol* 2013;18:743.
141. Verschoor AJ, Gelderblom H. Pneumothorax as adverse event in patients with lung metastases of soft tissue sarcoma treated with pazopanib: a single reference centre case series. *Clin Sarcoma Res* 2014;4:14.
142. Zhang X, Chen J, Xu N, et al. Interstitial pneumonitis after using Cetuximab in cancer patients. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(2):3790-4.
143. Rezkallah KNM, Ahmed A, Patel S, et al. A case of panitumumab containing chemotherapy causing interstitial lung disease: early recognition and treatment resulting in a good outcome. *BMJ Case Rep* 2019;12(2):pii:bcr-2018-227785.
144. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia* 2018;32(8):1768-77.
145. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, et al. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2010;35:681-7.
146. Egloff H, Kidwell KM, Schott A. Ado-Trastuzumab Emtansine-Induced Pulmonary Toxicity: A Single-Institution Retrospective Review. *Case Rep Oncol* 2018;11(2):527-33.
147. White DA, Camus P, Endo M. Noninfectious Pneumonitis after everolimus Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(3):396-403.
148. Dabydeen DA, Jagannathan JP, Ramaiya N, et al. Pneumonitis associated with mTOR inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Incidence, radiographic findings and correlation with clinical outcome. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1519-24.