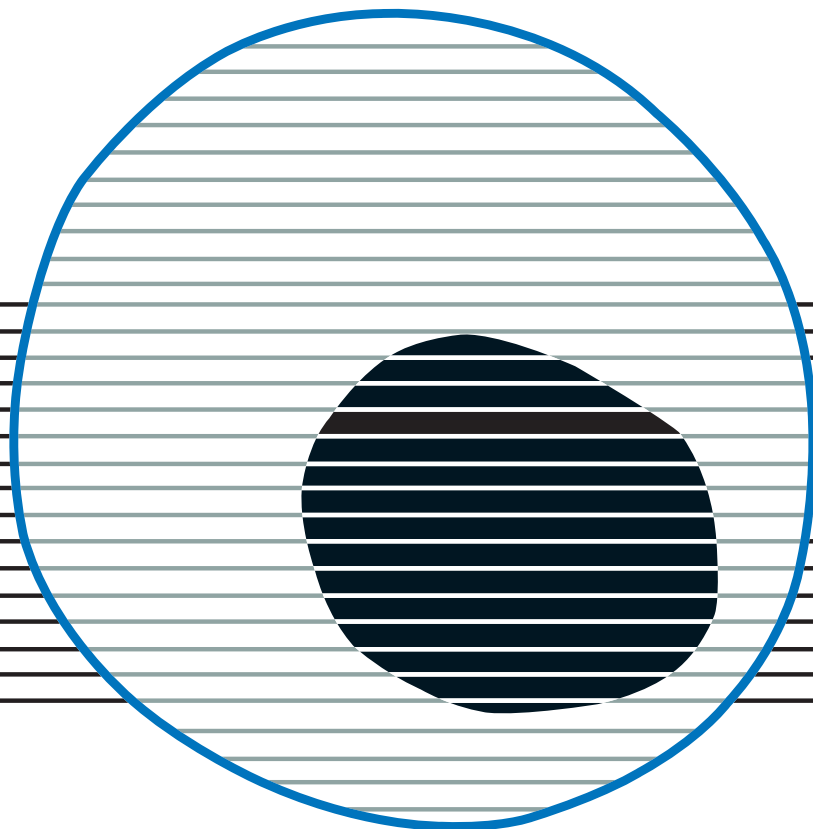


revisiones en

# CÁNCER

TOXICIDAD INDUCIDA POR  
LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS III

VOL. 33. NÚM. 3, 2019



revisiones en

# CÁNCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE. UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE. UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE. UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE. UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2019. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.  
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.  
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMARIO

**VOL. 33**

**NÚM. 3**

Toxicidad hematológica de la quimioterapia C. A. Ramírez Ruda	113
Incidencia y manejo de la toxicidad de los nuevos agentes de diana molecular A. Pertejo Fernández, E. García Lorenzo, J. Feliu	123
Efectos adversos serios en los ensayos clínicos. ¿Qué son y cómo se reportan? E. Corral de la Fuente, A. Barquín García, C. Saavedra Serrano, P. Gajate Borau	138
Segundas neoplasias inducidas por tratamientos oncológicos A. Berrocal Jaime, A. J. Cunquero-Tomás	145

revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMMARY

**VOL. 33**

**No. 3**

Chemotherapy induced hematological toxicity C. A. Ramírez Ruda	113
Incidence and management of new targeted therapy A. Pertejo Fernández, E. García Lorenzo, J. Feliu	123
Serious adverse effects in clinical trials. What are they and how are they reported? E. Corral de la Fuente, A. Barquín García, C. Saavedra Serrano, P. Gajate Borau	138
Second neoplasms induced by cancer treatments A. Berrocal Jaime, A. J. Cunquero-Tomás	145

# Toxicidad hematológica de la quimioterapia

C. A. RAMÍREZ RUDA

*Unidad de Cáncer de Mama. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

La quimioterapia citotóxica es el pilar fundamental del tratamiento contra el cáncer desde hace más de 50 años. A pesar de ello, la toxicidad hematológica aún sigue siendo un inconveniente que los oncólogos tienen que enfrentar en la práctica clínica diaria porque implica retrasos de tratamiento, reducción de dosis y complicaciones potencialmente mortales que incrementan los gastos sanitarios. La incorporación en oncología de nuevos fármacos antineoplásicos con mecanismos de acción novedosos ha supuesto una menor incidencia de toxicidades hematológicas; sin embargo, muchos de estos agentes farmacológicos no están exentos de causar daño medular.

En esta revisión analizamos las toxicidades hematológicas más frecuentes: anemia, neutropenia, trombocitopenia y las medidas recomendadas para un adecuado manejo por parte del oncólogo. Existen factores de riesgo intrínsecos en el paciente que no son modificables, pero el conocimiento de la repercusión biológica en la médula ósea de los fármacos antineoplásicos, así como el uso de factores de estimulación de colonias de granulocitos y la eritropoyetina recombinante, contribuyen a mejorar la calidad de vida de los pacientes en tratamiento activo.

**PALABRAS CLAVE:** Quimioterapia. Anemia. Neutropenia. Trombocitopenia. Toxicidad.

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos antineoplásicos se asocian a un amplio espectro de efectos adversos, entre los que cabe destacar la toxicidad aguda a la médula ósea, que se manifiesta afectando a las tres series de células hematológicas. Son alteraciones muy frecuentes y se detectan mediante los análisis de rutina. En su mayoría no tienen repercusión clínica; sin embargo, según su grado pueden sobrellevar

## ABSTRACT

*Cytotoxic chemotherapy is the mainstream in cancer treatment for fifty years ago, nevertheless hematologic toxicity still causes serious impair in daily oncologist practice due delayed of treatment, dose reductions and potentially mortal complications, all of these settings have economic impact in sanitary system. Oncology new drugs with novel mechanisms may reduce the incidence of myelosuppression, but some of them can cause bone marrow harm.*

*In this review we analyze the most common types of hematologic toxicity like anemia, neutropenia and thrombocytopenia and their management to prevent complications in everyday practice. There are some risk factors inherent to the patient and thereby non-adjustable but the knowledge of pharmacological agents associated to this type of toxicity and the use of support drugs like granulocyte colony stimulating factors and erythropoietic stimulating agents may improve the quality of life of patients with chemotherapy treatment.*

**KEY WORDS:** Chemotherapy. Anemia. Neutropenia. Thrombocytopenia. Toxicity.

síntomas que afectan a la calidad de vida del paciente por las complicaciones asociadas.

El propósito de esta revisión es analizar las toxicidades hematológicas más habituales inducidas por la quimioterapia, entre las que se incluyen anemia, trombocitopenia y neutropenia, y revisar las medidas preventivas que pueden aplicarse con el fin de evitar retrasos en el tratamiento y reducción de dosis que pueden afectar al control de la enfermedad tumoral.

## FISIOPATOLOGÍA

La hematopoyesis que ocurre en la médula ósea es un proceso en el que una célula madre pluripotencial origina los elementos formes de la sangre (hematíes, plaquetas, granulocitos, monocitos y linfocitos). Durante el desarrollo de la hematopoyesis intervienen dos grupos de células multipotenciales (mieloide y linfoide), así como diversos grupos de células formadoras de colonias que derivan a estadios intermedios y, finalmente, los precursores de las líneas celulares diferenciadas. La característica fundamental de las células multipotenciales es que son capaces de diferenciarse y renovarse a sí mismas; en consecuencia, las células diferenciadas se reponen gracias a la proliferación de las células unidades formadoras de colonias (1). Existen diversas situaciones fisiológicas para su estimulación y diferenciación, como hipoxia, inflamación, daño tisular y trombocitopenia. Estos eventos inducen la producción de factores de crecimiento hematopoyéticos, que son citoquinas que regulan la diferenciación, la proliferación y la maduración celular. En su mayoría se producen en la médula ósea, excepto por la eritropoyetina, que se produce en el riñón, en el cerebro y en el útero. Entre los factores de crecimiento hematopoyético se encuentran: eritropoyetina, interleuquina 11, trombopoyetina, factor de estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos y el factor estimulador de las colonias de granulocitos (1,2) (Tabla I).

El daño agudo de los fármacos citostáticos en la médula ósea afecta de forma generalizada a todas las líneas celulares y los esquemas de quimioterapia están diseñados para la recuperación celular, ya que durante la mielosupresión se producen factores de crecimiento que estimulan la proliferación y diferenciación para que las células maduras alcancen la circulación sanguínea (3).

## FACTORES DE RIESGO QUE PREDISPONEN TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La toxicidad hematológica está asociada a elementos propios del paciente y del esquema de tratamiento utilizado. Una edad mayor de 70 años es una característica intrínseca del paciente que predispone a toxicidad y no solo hematológica; sin embargo, es fundamental determinar la edad fisiológica mediante escalas de valoración geriátrica, que incluyen: comorbilidad, situación social, valoración funcional, estado nutricional y depresión, entre otros elementos. De esta manera, la evaluación del riesgo real de toxicidad es más acertada (4,5).

En cuanto al tratamiento, los esquemas con mayor toxicidad son las poliquimioterapias y la intensidad de dosis. Las combinaciones que incluyen a taxanos y platinos, así como a antraciclina con dosis densas, son más mielosupresoras que otros esquemas de tratamiento (4).

## ANEMIA

Según la Organización Mundial de la Salud, la anemia se define como cifras de hemoglobina por debajo de 12 g/dl en mujeres y debajo de 13 g/dl en hombres. Aproximadamente un 70-90% de los pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia o radioterapia tienen anemia (6). La etiología es multifactorial y puede estar asociada con varios elementos comunes en los pacientes oncológicos, como: pérdidas sanguíneas en el caso de neoplasias digestivas, deficiencias nutricionales (hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>), insuficiencia renal crónica, infiltración de la médula ósea y radioterapia concomitante (7). Clínicamente se manifiesta con astenia y disnea, por lo que afecta a la calidad de vida del paciente inter-

TABLA I  
PRINCIPALES CITOQUINAS INVOLUCRADAS EN LA HEMATOPOYESIS

<i>Citoquinas</i>	<i>Función</i>
Eritropoyetina (EPO)	Se une con el receptor de EPO presente en las células progenitoras eritroides en la médula ósea induciendo la producción de eritrocitos
Trombopoyetina (TPO)	Estimula la proliferación, diferenciación, sobrevivencia, endomitosis y maduración de los megacariocitos (células precursoras de las plaquetas)
Interleuquina 11 (IL- 11)	Tiene función hematopoyética y linfopoyética. Recupera las plaquetas tras la trombocitopenia inducida por quimioterapia
Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)	Estimulan las células precursoras de la médula ósea para diferenciación en neutrófilos, megacariocitos, monocitos y eosinófilos
Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF)	Promueve la diferenciación de las células precursoras en la médula ósea a neutrófilos maduros, así como su liberación al torrente sanguíneo y activación

firiendo con las actividades de la vida diaria (8). Entre los factores de riesgo que predisponen a una anemia se encuentran: la edad (> 65 años), esquemas de poliquimioterapia y duración prolongada de los tratamientos.

En un estudio retrospectivo de la base de datos SEER-Medicare (Surveillance Epidemiology End Results) en Estados Unidos, realizado en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico mayores de 65 años tratados con combinaciones con platino en primera línea, la anemia fue uno de los efectos adversos más frecuentes, con una incidencia del 25,9% (9).

#### INCIDENCIA DE ANEMIA CON OTRAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS

*Inhibidores de tirosina quinasa/multiquinasa:* en un metaanálisis de sorafenib con 3221 pacientes, la incidencia de anemia fue de 43,9% (IC 95%, 39,4-48,5%) y, curiosamente, se observa un efecto protector con anemia de alto riesgo, con una incidencia baja, del 2% (IC 95%, 1,0-3,8%) (10).

*Inhibidores de la PARP:* la incidencia de anemia reportada con talazoparib en cáncer de ovario es del 43%, con grado 3-4 en un 19% de los pacientes (11). La incidencia de anemia con niraparib fue del 50,1%; sin embargo, las toxicidades hematológicas graves (grado 3-4) ocurrieron en un 10% de los pacientes, más frecuentes durante los 3 primeros ciclos de tratamiento (12). En un metaanálisis con inhibidores de la PARP que incluyó a 2479 pacientes, la incidencia de anemia severa en el grupo que recibió inhibidores de PARP en monoterapia fue del 11,4% (IC 95%, 3,6-31,0) frente al 0,7% en el grupo control (IC 95%, 0,2-2,8) (13).

*Inmunoterapia:* en un metaanálisis que analizó el riesgo de toxicidades hematológicas con el uso de pembrolizumab y nivolumab en combinaciones con quimioterapia, se observó que la combinación de quimioterapia con inhibidores de PD-1 incrementó el riesgo de anemia (13%) en comparación con inhibidores de PD-1 en monoterapia (5%). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el grupo de la combinación para toxicidades hematológicas de alto grado (14).

#### MANEJO DE LA ANEMIA

##### *Transfusión de concentrado de hematíes*

Es un procedimiento relativamente seguro, a pesar del riesgo de infecciones, del daño agudo pulmonar o de la sobrecarga circulatoria; sin embargo, las transfusiones repetidas carecen de beneficio. Es recomendable realizar transfusión de concentrado de hematíes cuando la cifra de hemoglobina está en torno a 7g/dl; sin embargo, en pacientes oncológicos y con trombocitopenia severa

puede indicarse con 8g/dl, ya que hay estudios que han demostrado que los hematíes incrementan la respuesta de las plaquetas, sobre todo cuando hay trombocitopenia. Además de la cifra de hemoglobina, debe considerarse la sintomatología del paciente, el contexto clínico y las alternativas a la transfusión. Se recomienda iniciar la transfusión con un concentrado de hematíes e indicar dos concentrados solo en los casos que así lo requieran (15).

##### *Eritropoyetina humana recombinante*

La eritropoyetina humana recombinante está disponible en varias presentaciones farmacéuticas, aunque las más utilizadas son darbepoetina alfa y epoetina alfa. Realiza la misma función que la forma endógena, estimulando la maduración y la diferenciación de la serie eritroide. El incremento de los hematíes ocurre entre las 2 y las 8 semanas de la administración (2).

El uso de la eritropoyetina tiene como objetivo disminuir la frecuencia de las transfusiones sanguíneas y la astenia secundaria a anemia (16).

*Darbepoetina alfa:* tiene indicación en pacientes con anemia sintomática en tratamiento con quimioterapia en tumores no mieloides. El objetivo es alcanzar cifras de hemoglobina no superiores a 12g/dl. La dosis inicial es de 500 µg (6,75 µg/kg) una vez cada 3 semanas o de 2,25 µg/kg una vez a la semana. La dosis de mantenimiento consiste en la reducción de la dosis inicial en un 25% o 50% (17).

*Epoetina alfa:* su uso está indicado para pacientes con tumores sólidos, linfoma y mieloma en tratamiento con quimioterapia para disminuir los requerimientos de transfusión de concentrado de hematíes por el riesgo transfusional que conlleva. Es necesaria la administración concomitante de suplementos de hierro. La dosis inicial es de 150 UI/kg 3 veces por semana. Alternativamente puede administrarse una dosis inicial de 450 UI/kg una vez a la semana. Debe realizarse un ajuste de dosis para mantener las cifras de hemoglobina en un rango de entre 10 g/dl y 12 g/dl. No debe sobrepasarse la cifra de 12 g/dl (18). Los biosimilares de epoetina alfa están disponibles en Europa desde hace aproximadamente una década y han demostrado ser una alternativa coste-efectiva de alta calidad y sin riesgos en la seguridad del paciente cuando se intercambian por la forma original (19). En un estudio retrospectivo del uso de darbepoetina alfa en la práctica clínica diaria en pacientes oncológicos, en el que la mayoría de los pacientes (90%) tenía más de 50 años, la dosis más habitual era de 110 µg semanal y no hubo diferencias significativas en cuanto a la dosis, el tipo de quimioterapia y el tipo tumoral (20). A pesar del beneficio de usar la eritropoyetina recombinante humana en los pacientes oncológicos, su uso está recomendado en pacientes con estadio IV, ya que incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos, hipertensión y aplasia pura de

células rojas; además, tienen un impacto negativo en la supervivencia. No está claro el mecanismo, pero estudios sugieren que algunas neoplasias expresan receptores de eritropoyetina y que su estimulación *in vitro* activa las vías de señalización de fosfatidilinositol 3 quinasa, Akt y JAK-STAT implicadas en la proliferación celular, antiapoptosis e invasión (21-23).

### Suplementos de hierro

El déficit de hierro es frecuente en los pacientes oncológicos por diversas causas, pero antes de iniciar el tratamiento con hierro es necesario solicitar la determinación de los niveles séricos de hierro, de ferritina y del índice de saturación de ferritina. La anemia ferropénica se caracteriza por hierro y hemoglobina bajos con índice de saturación de ferritina < 20% y de ferritina < 30 ng/ml. Si no se produce incremento con suplementos orales en 4 semanas, puede iniciarse tratamiento con hierro intravenoso. La administración recomendada de hierro intravenoso es:

- Hierro (III) sacarosa 200 mg cada 1-4 semanas.
- Hidróxido de hierro dextrano 100 mg semanales durante 10 dosis.
- Carboximaltosa de hierro 15-20 mg/kg semanal (16).

La administración de hierro intravenoso junto a eritropoyetina recombinante aumenta la respuesta hematopoyética y disminuye el requerimiento de transfusiones de concentrados de hemáties e incrementa los niveles de hemoglobina en los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia (24).

### NEUTROPENIA

Se define como una cifra de neutrófilos igual o menor a 1500/mm<sup>3</sup> (Tabla I).

Los esquemas de quimioterapia utilizados en la práctica clínica se clasifican de acuerdo al riesgo de neutropenia febril, ya que es la complicación más grave de la neutropenia. Se definen 3 grupos: alto riesgo (> 20%),

riesgo intermedio (10-20%) y de bajo riesgo (< 10%) (25) (Tabla II). Sin embargo, el mismo fármaco puede tener diferente riesgo de neutropenia dependiendo del esquema en el que se utilice (Tabla III). Por ejemplo, la incidencia de neutropenia grados 3 y 4 en el estudio CLEOPATRA con docetaxel-pertuzumab-trastuzumab fue de 45,8% frente a 48,9% y la tasa de neutropenia febril se incrementó con respecto al grupo control (7,6 % frente a 13,8%) (26).

Docetaxel en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración tiene una incidencia más baja de neutropenia comparado con otros tumores sólidos, y se debe a que el área bajo la curva (dosis/aclaramiento) es 1,8 veces menor (27).

En un análisis retrospectivo publicado, las pacientes con mutaciones BRCA1 en tratamiento con quimioterapia por cáncer de mama tienen más riesgo de neutropenia grado 3-4 respecto a las no portadoras de mutación o con mutación en BRCA 2 (67% frente a 36%, p = 0,01), además de un incremento significativo de neutropenia febril grado 3-4, por lo que se requirió con mayor frecuencia el uso de factores estimulantes de colonias y reducción de dosis de quimioterapia (28).

### INCIDENCIA DE ANEMIA CON OTRAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS

*Inhibidores de tirosina quinasa/multiquinasas*: el riesgo de neutropenia con sorafenib según un metaanálisis fue de 18% con incidencia de neutropenia de alto grado de 5,1% (IC 95%, 3,4-7,6%) (10).

*Inhibidores de PARP*: la incidencia de neutropenia en cualquier grado es del 30% (12). En un metaanálisis con 2479 pacientes con diferentes tipos de neoplasia maligna que recibieron tratamiento dentro de ensayo clínico con inhibidores de la PARP, la incidencia de neutropenia severa con inhibidores de la PARP en monoterapia fue de 19,6% (IC 95%, 15,9-24,0) frente a 1,7% (IC 95%, 0,5-5,1) en el grupo control (13).

*Bevacizumab*: en los resultados de un metaanálisis de bevacizumab, en el que se incluyeron 15236 pacientes con diferentes neoplasias (mama, carcinoma no micro-

TABLA II  
GRADOS DE TOXICIDAD SEGÚN NATIONAL CANCER INSTITUTE VERSION 5.0

Toxicidad hematológica	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Anemia	Hb > 10 g/dL	Hb 8-9,9 g/dL	Hb < 8 g/dL	Intervención urgente, riesgo de muerte
Neutropenia	1500/mm <sup>3</sup>	1500-1000/mm <sup>3</sup>	1000-500/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>
Trombocitopenia	75 000/mm <sup>3</sup>	75 000-50 000/mm <sup>3</sup>	50 000-25 000/mm <sup>3</sup>	< 25 000/mm <sup>3</sup>



TABLA III  
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA CON RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (MODIFICADOS DE LAS GUÍAS NCCN)

<i>Neoplasia maligna</i>	<i>Esquema de quimioterapia de alto riesgo (&gt; 20%)</i>	<i>Esquema de quimioterapia de riesgo intermedio (10-20%)</i>
Cáncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dosis densa doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel secuencial</li> <li>– TAC (docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida)</li> <li>– TC (docetaxel, ciclofosfamida)</li> <li>– TCHP (docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Docetaxel</li> <li>– AC (doxorrubicina, ciclofosfamida y docetaxel secuencial (solo docetaxel)</li> <li>– Paclitaxel cada 21 días</li> </ul>
Carcinoma escamoso de cabeza y cuello	<ul style="list-style-type: none"> <li>– TPF (docetaxel, cisplatino y 5-fluoracilo)</li> </ul>	
Cáncer de ovario	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Topotecán</li> <li>– Docetaxel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Carboplatino/docetaxel</li> </ul>
Carcinoma microcítico de pulmón	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Topotecán</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Carboplatino/etopósido</li> </ul>
Cáncer de testículo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Veip (vinblastina, ifosfamida y cisplatino)</li> <li>– VIP (etopósido, ifosfamida y cisplatino)</li> <li>– TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– BEP (bleomicina, etoposido, cisplatino)</li> <li>– Etopósido/cisplatino</li> </ul>
Sarcomas de tejidos blandos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– MAID (mesna, doxorrubicina, ifosfamida, dacarbazina)</li> </ul>	
Cáncer de cérvix		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cisplatino/topotecán</li> <li>– Paclitaxel/cisplatino</li> <li>– Topotecán</li> </ul>
Cáncer de colon y recto		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Folfax (5-fluoracilo, leucovorina, oxaliplatino)</li> </ul>
Carcinoma no microcítico de pulmón		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cisplatino/paclitaxel</li> <li>– Cisplatino/vinorelbina</li> <li>– Cisplatino/docetaxel</li> <li>– Cisplatino/etopósido</li> <li>– Carboplatino/paclitaxel</li> <li>– Docetaxel</li> </ul>
Cáncer de esófago y gástrico		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Irinotecan/ cisplatino</li> <li>– Epirubicina/cisplatino/5-fluoracilo</li> <li>– Epirubicina/cisplatino/capecitabina</li> </ul>
Cáncer de páncreas		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Folfirinox (5-fluoracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino)</li> </ul>
Cáncer de próstata		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cabazitaxel</li> </ul>

cítico de pulmón, gástrico, páncreas, próstata y ovario), hay incremento del riesgo de neutropenia del 15% y de neutropenia febril del 31% (29).

*Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas:* a día de hoy, en combinación con hormonoterapia, son la primera y la segunda líneas de tratamiento en el cáncer de mama metastásico por su eficacia, buena tolerancia y cómoda administración. Sin embargo, la principal toxicidad

que conduce a reducción de dosis es la neutropenia. En un metaanálisis que incluye a 1332 pacientes en 7 ensayos clínicos, en su mayoría pacientes con cáncer de mama, la toxicidad hematológica más frecuente es neutropenia, con un riesgo absoluto del 79% (IC 95%, 74-82) y leucopenia riesgo absoluto 43% (IC 95%, 34-52). El riesgo absoluto de neutropenia grados 3 y 4 es de 3 (27%; IC 95%, 22-32); sin embargo, solo el 1% de neutropenia febril (IC 0,9-2) (30).

### NEUTROPENIA FEBRIL

Es la complicación más temida y se define como la aparición de fiebre (temperatura  $\geq 38^\circ\text{C}$ ) o signos clínicos de sepsis en pacientes con cifras de neutrófilos menores a  $500/\text{mm}^3$  o  $< 1000/\text{mm}^3$  preadmir. La mortalidad (9-12%) es elevada en los grupos de riesgo. El abordaje clínico precoz es fundamental y se recomienda iniciar antibioterapia empírica de amplio espectro (beta lactámicos con actividad anti *Pseudomonas spp*) en la primera hora de la llegada del paciente a la sala de emergencia. En los pacientes de alto riesgo debe asociarse amikacina, y si la sospecha de foco infeccioso es enterocolitis o infecciones perirrectales, está indicado adicionar metronidazol. Habitualmente el foco es identificable mediante la clínica del paciente y las pruebas radiológicas, aunque los cultivos son positivos en el 20-30%, por lo que la extracción de hemocultivos debe realizarse antes del inicio de la antibioterapia. La etiología habitualmente es bacteriana y las infecciones fúngicas en los pacientes con tumores sólidos están asociadas a uso previo de antibióticos, altas dosis de corticoides y múltiples líneas de tratamiento de quimioterapia, por lo que si a los 5-7 días no ha remitido la clínica y los cultivos son negativos, se recomienda extracción de muestra para títulos de galactomanano y el inicio con antifúngicos. La duración de la antibioterapia está determinada por el foco de la infección desencadenante.

El uso terapéutico de factores de crecimiento de colonias estimuladoras de granulocitos está indicado en pacientes con neutropenia severa  $< 100$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$  y factores de riesgo, como una edad mayor de 65 años, infección diseminada e inestabilidad clínica.

Existe un grupo de pacientes con clínica aparentemente anodina que debe ser evaluado con la escala CISNE para determinar si puede realizarse manejo ambulatorio. Esta escala incluye edad, comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular crónica, hiperglucemia inducida por estrés, mucositis y conteo de monocitos. La antibioterapia indicada en los pacientes de bajo riesgo es amoxicilina/clavulánico en combinación con fluoroquinolona (levofloxacino o ciprofloxacino). Si existe alergia a penicilinas no existe alternativa oral, así que deben permanecer ingresados con antibioterapia intravenosa hasta los resultados de cultivos. En los pacientes de bajo riesgo para los que se plantee el manejo ambulatorio, hay que tomar en cuenta otros aspectos, como el fácil acceso al hospital por cercanía, medios de transporte y apoyo familiar (31).

### Profilaxis de neutropenia febril

El uso profiláctico de factores de crecimiento está recomendado en caso de que el esquema de quimioterapia tenga un riesgo alto de neutropenia ( $> 20\%$ ) o riesgo intermedio ( $> 10\%$ ) de acuerdo a las características del

paciente (edad, fragilidad, comorbilidad, episodios previos de neutropenia febril...) (25).

El factor humano estimulante de colonias de granulocitos recombinante está disponible comercialmente. Actúa incrementando la población de neutrófilos, aunque también puede afectar en menor grado a linfocitos y monocitos. El ascenso de las cifras de neutrófilos es consecuencia de la activación de las células multipotenciales quiescentes, acelerando la producción y la maduración de las formas diferenciadas e inhibiendo la apoptosis (2).

Filgrastim es una proteína factor metionil-recombinante estimulador de colonias de granulocitos humanos que se obtiene por tecnología recombinante de ADN de *E. coli* con una vida media de 3,5 horas. La dosis recomendada es de  $5 \text{ UI}/\mu\text{g}$  al día, debe iniciarse a partir de las 24 horas de la administración de la quimioterapia y mantenerse hasta el nadir teórico (es decir, 7-14 días); sin embargo, el incremento de las cifras de neutrófilos ocurre a las 24-48 horas (32).

Pelgrastim es un conjugado de factor humano estimulador de colonias de granulocitos y una molécula de polietilenglicol que le permite tener una vida media de 33 horas con administración única como consecuencia de menor aclaramiento renal (2.). La dosis aprobada para su uso es 6 mg vía subcutánea a partir de las 24 horas de la quimioterapia. El mecanismo de acción es similar al del filgrastim.

En un metaanálisis publicado que incluyó un total de 3493 pacientes que recibieron profilaxis con filgrastim (59%), pelgrastim (6%) y lenogastim (35%), la mortalidad asociada a infección observada en los pacientes fue de 2,8% en el grupo control y de 1,5% en el grupo que recibió G-CSF. La reducción en el riesgo de mortalidad asociada a infección solo alcanzó la significación estadística con filgrastim (RR = 0,53; IC 95%, 0,30-0,92). La mortalidad precoz fue de 5,7% en el grupo control y de 3,4% en el grupo con G-CSF. La reducción en mortalidad precoz fue significativa para filgrastim y pelgrastim. La incidencia de fiebre neutropénica en el grupo control fue de 39,5% y de 22,4% en el grupo de G-CSF. Pelgrastim demostró mayor eficacia que lenogastim y filgrastim en reducir la incidencia de fiebre neutropénica (RR = 0,08; IC 95%, 0,03-0,18;  $p < 0,0001$ ). En cuanto a los efectos adversos, la incidencia de dolor óseo y músculo esquelético fue más frecuente en el grupo con C-GSF con respecto al grupo control (19,6% frente a 10,4%). La reducción de incidencia de fiebre neutropénica se observó en todos los subgrupos sin diferencias de acuerdo al tipo de tumor, edad y el uso de profilaxis con antibióticos (34).

La antibioterapia profiláctica (con quinolonas o beta lactámicos) asociados a factores estimuladores de colonias de granulocitos no ha demostrado beneficio, por lo que no se recomienda su uso de manera rutinaria (35).

El uso de biosimilares de filgrastim está ampliamente aceptado a nivel internacional. En un análisis combinado de dos estudios de fase III del biosimilar de filgrastim

EP2006 en pacientes con cáncer de mama, el evento adverso más frecuente fueron los eventos musculoesqueléticos (15,2%), incluyendo dolor óseo (7,2%). No se desarrollaron anticuerpos anti-filgrastim durante el estudio. El biosimilar de filgrastim EP2006 es efectivo para la prevención de fiebre neutropénica, con un perfil de toxicidad similar a filgrastim (36).

Un estudio de fase III aleatorizado doble ciego de equivalencia comparó pelfigrastim con su biosimilar MYL-1401H en pacientes con cáncer de mama en tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Alcanzó el objetivo primario de duración de neutropenia severa (< 500 neutrófilos), que fue de 1,2 días en el grupo de estudio en comparación con 1,2 días en el grupo de pelfigrastim. Sin embargo, se observó un leve incremento de neutropenia grado 4 en el grupo con MYL-1401H (75%) frente al del pelfigrastim (64%). No hubo diferencias en cuanto a seguridad y eventos adversos (37).

En 2018 la FDA aprobó el biosimilar de neulasta (38), autorizado por la EMA en noviembre de ese mismo año (39). En España se ha autorizado recientemente (en enero de 2019) (40).

#### TROMBOCITOPENIA

La complicación principal de la trombocitopenia es la hemorragia.

Los recuentos plaquetarios normales varían entre 150 000 mm<sup>3</sup> y 450 000 mm<sup>3</sup>, aunque el riesgo de hemorragia espontánea se presenta con valores menores de 20 000 mm<sup>3</sup>. Entre 20 000 mm<sup>3</sup> y 50 000 mm<sup>3</sup> existe incremento de riesgo de sangrado secundario a traumatismo.

La mayoría de regímenes de quimioterapia están diseñados para una baja incidencia de trombopenia y, cuando ocurre, generalmente es autolimitada (4-6 días). La trombocitopenia puede ocurrir por diversos mecanismos, como: disminución de la producción de plaquetas, incremento de la destrucción de estas y mecanismo autoinmune (41).

Entre los esquemas de tratamiento más utilizados en la práctica clínica diaria asociados a trombocitopenia de grados III y IV, se encuentra carboplatino (asociado a un 23%), docetaxel en cáncer de mama (1,9%), temozolamida en glioblastoma (11%), cisplatino y gemcitabina en cáncer no microcítico de pulmón (21,2%), cisplatino y pemetrexed en carcinoma no microcítico de pulmón (4,1%) y folfox en cáncer de colon (3,4%) (41).

#### INCIDENCIA DE TROMBOCITOPENIA CON OTRAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS

*Inhibidores de tirosina quinasa/multiquinasa:* sora-fenib está asociado a trombocitopenia 25,3% (IC 95%,

10,2-50,3) y trombocitopenia de alto grado en 4% (IC 95%, 1,3-13,4) (10).

*Inhibidores de la PARP:* en un metaanálisis publicado con 2479 pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de la PARP dentro de ensayo clínico, en el grupo que recibió tratamiento en monoterapia con inhibidores de PARP, la incidencia de trombocitopenia severa fue de 33,8% (IC 95%, 29,1-38,8) frente al 0,6% (IC 95%, 0,1-3,9) (13).

*Bevacizumab:* en un metaanálisis publicado con 15236 pacientes con diferentes tipos de cáncer y esquemas de tratamiento se observa un incremento del riesgo de trombocitopenia del 22% con bevacizumab (29).

#### MANEJO DE TROMBOCITOPENIA

##### *Transfusión de concentrados plaquetarios*

La transfusión de concentrados plaquetarios está indicada cuando existe sangrado activo y trombocitopenia asociada. La transfusión de plaquetas profiláctica debe realizarse cuando el conteo plaquetario es menor de 10 000 mm<sup>3</sup> o cuando sea menor de 20 000 mm<sup>3</sup> en pacientes con factores de riesgo como infección o fiebre. La transfusión suele ser efectiva y generalmente la trombocitopenia remite tras 3 o 4 días (41).

##### *Agonistas del receptor de trombopoyetina*

Romiplostim es una proteína de fusión Fc-peptido (cuerpo peptídico) que activa y señala la transcripción intracelular a través del receptor de trombopoyetina, incrementando la producción de plaquetas (42). En un estudio retrospectivo que incluyó a 22 pacientes con tumores sólidos que recibieron romiplostim semanal en combinación con quimioterapia se observó un incremento de cifras de plaquetas  $\geq$  100 000/l en el 94% de los pacientes que iniciaron tratamiento con cifras inferiores, incluso con una dosis de tratamiento. No se observaron eventos tromboembólicos (43). Sin embargo, está aprobado exclusivamente para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica (42).

Eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina e inicia cascadas similares, pero no idénticas a la trombopoyetina, endógena induciendo la proliferación y la diferenciación desde las células progenitoras de la médula ósea (44).

En un estudio de fase 2 aleatorizado con placebo, 75 pacientes con tumores sólidos en tratamiento con gemcitabina o combinaciones de gemcitabina con carboplatino o cisplatino recibieron tratamiento con eltrombopag antes del inicio de quimioterapia. Trombocitopenia de grado 3 y 4 ocurrió en menor frecuencia en el grupo que recibió eltrombopag con respecto al placebo: quimioterapia

pia en combinación (77% frente a 100%) y gemcitabina en monoterapia (36% frente a 42%). Además, también se observó menor tiempo de recuperación del nadir y menos reducciones de dosis y retrasos en el tratamiento. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la intensidad de dosis (45). Está aprobado para púrpura trombocitopénica idiopática crónica, trombocitopenia por hepatitis c y aplasia medular (44).

#### OTRAS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS

*Linfopenia:* se define como el descenso del conteo de linfocitos por debajo de 800 mm<sup>3</sup>. Habitualmente tiene poca repercusión clínica y puede exacerbarse en esquemas de quimioterapia en combinación con radioterapia. Los linfocitos son las células de la médula ósea más radiosensibles y, además, este efecto puede incrementarse si se incluyen ganglios linfáticos en el campo de radioterapia (46).

*Leucemia mieloide aguda:* es una neoplasia que se produce por transformación y proliferación clonal de células mieloides poco diferenciadas o anormalmente diferenciadas que infiltran la médula ósea, la sangre y otros tejidos (47). En un metaanálisis con 100 000 pacientes con cáncer de mama en tratamiento adyuvante ocurrieron 11 muertes (sin recaída del cáncer de mama) por leucemia mieloide aguda en el grupo de las pacientes que habían recibido antraciclinas y 1 muerte en el grupo de las pacientes que habían recibido taxanos (48).

*Anemia aplásica:* ocurre por un fallo o inhibición de las células madres pluripotenciales de la serie mieloide y de la producción o liberación ineficaz de los elementos de las líneas celulares diferenciadas. Por lo tanto, se caracteriza por: anemia, neutropenia y trombocitopenia (1). Está asociada a alquilantes y antimetabolitos.

*Síndrome mielodisplásico:* consiste en un grupo heterogéneo de alteraciones de las células precursoras de la médula ósea por una hematopoyesis ineficaz. Está caracterizado por citopenias refractarias que pueden originar leucemia mieloide aguda (49). La incidencia de síndrome mielodisplásico con niraparib es del 1,4%. En estudio de olaparib en cáncer de ovario, la incidencia de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda fue de 2%; sin embargo, en el grupo placebo fue de 4% (11).

*Púrpura trombocitopénica idiopática:* es una complicación rara, aunque severa. Es microangiopatía trombótica causada por la presencia de autoanticuerpos contra la metaloproteasa plasmática ADAMTS-13. Como consecuencia, se forman trombos intravasculares y trombocitopenia por el consumo de plaquetas. Puede ser secundaria fármacos como mitomicina C, gemcitabina, doxorubicina, fluoracilo, oxaliplatino, cisplatino y carboplatino (50), aunque se han descrito casos con ipilimumab en una paciente con melanoma de estadio III en los que se detectó descenso de actividad de ADAMTS (< 3%) (51).

#### CONCLUSIONES

La toxicidad hematológica, cuya presentación más frecuente es aguda con descenso de cifras de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, habitualmente está asociada con el uso de los antineoplásicos citotóxicos más tradicionales, como taxanos, platinos y antimetabolitos, pese a que los fármacos emergentes en la oncología, como inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas en el cáncer de mama e inhibidores de la PARP en el cáncer de ovario y mama, también comparten esta toxicidad. La utilización de factores de estimulación de colonias de granulocitos ha supuesto un avance en las profilaxis primaria y secundaria de neutropenia febril, aunque no está indicado en el caso de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas debido a la baja incidencia de neutropenia febril. Los agentes de inmunoterapia anti-PDL1 y anti-PD1 que actualmente son la indicación terapéutica en variedad de neoplasias. La eritropoyetina recombinante, aunque disminuye la frecuencia de transfusiones y mejora la astenia del paciente, tiene un uso limitado en la práctica clínica por el incremento de riesgo trombótico y la progresión tumoral.

#### CORRESPONDENCIA:

Carmen Ramírez Ruda  
Unidad de Cáncer de Mama  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Prof. Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: c.a.ramirezruda@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Patología Humana (7.ª edición). Madrid: Saunders-Elsevier. 2004.
2. Devita V, Lawrence T, Rosenberg S. (editors). Cancer Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business. 2011.
3. Friberg L, Henningson A, Maas H, et al. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. J Clin Oncol 2002;20:4713-21.
4. Crawford J, Dale D, Lyman G. Chemotherapy-Induced Neutropenia. Risk, consequences, and new directions for its management. Cancer 2004;100:228-37.
5. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on Geriatric Assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol 2014;32:2595-603.
6. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: Incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. Am J Health Syst Pharm 2007;64(Suppl. 2):S5-13.
7. Busti F, Marchi G, Ugolini S, et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. Pharmaceuticals (Basel) 2018;11(4).pii:E94. DOI: 10.3390/ph11040094.
8. Groopman J, Itri L. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999;91(19):1616-34.

9. Bittoni M, Arunachalam A, Li H, et al. Real-world treatment patterns, overall survival, and occurrence and cost of adverse events associated with first-line therapies for Medicare patients 65 years and older with advanced non-small-cell lung cancer: a retrospective study. *Clin Lung Cancer* 2018;19(5):629-45.
10. Schütz F, Je Y, Chouirei T. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Clin Rev Oncol Hematol* 2011;80:291-300.
11. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84.
12. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
13. Zhou J, Feng L, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3009-17.
14. Sui JD, Wang Y, Wan Y, et al. Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of current studies. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1645-57.
15. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines from the AABB Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016;316(19):2025-35.
16. National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Management of Cancer- and Chemotherapy- Induced anemia. Versión 2.2019 [último acceso, 16 abril de 2019]. Disponible en: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/growthfactors.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf)
17. Ficha técnica aranesp. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/01185049/P\\_01185049.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/01185049/P_01185049.pdf)
18. Ficha técnica de eprex. Disponible en: [http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67861/67861\\_ft.pdf](http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67861/67861_ft.pdf)
19. Aapro M, Krendukov A, Schiestl M, et al. Epoetin Biosimilars in the Treatment of Chemotherapy- Induced anemia: 10 years' experience gained. *BioDrugs* 2018;32:129-35.
20. Pan XL, Nordstrom BL, MacLachlan S, et al. Real-world utilization of darbepoetin alfa in cancer chemotherapy patients. *J Oncol Pharm Practice* 2019;25(1):16-24.
21. Bennett, C. et al. Venous Thromboembolism and Mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer- associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914-24.
22. Henke M, Mattern D, Pepe M, et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol* 2006;24(29):4708-13.
23. Hardee ME, Arcasoy MO, Blackwell KL, et al. Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(2):332-9.
24. Mhaskar R, Djulbegovic B. Iron Supplementation for Chemotherapy- Induced anemia in patients receiving Erythropoiesis-stimulating agents. *JAMA Oncol* 2016;2(11):1499-500. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1864
25. National Comprehensive Cancer Network In. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Hematopoietic Growth Factors. Management of Neutropenia. Versión 2.2019 [último acceso 16 de abril de 2019]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/growthfactors.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf)
26. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
27. De Vries Schultink AHM, Crombag MBS, van Werkhoven E, et al. Neutropenia and docetaxel exposure in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: A meta-analysis and evaluation of clinical cohort. *Cancer Med* 2019;8(4):1406-15. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2003>
28. Friedlaender A, Vuilleumier A, Viassolo V, et al. BRCA1/BRCA2 germline mutations and chemotherapy- related hematological toxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):775-83. DOI: 10.1007/s10549-018-05127-2
29. Shutz F, Jardim DL, Je Y, et al. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. *Eur J Cancer* 2011;47(8):1161-74.
30. Costa R, Costa RB, Talamantes SM, et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: palbociclib and ribociclib. *Breast* 2017;35:1-7.
31. Carmona- Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, de Castro EM, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):75-86.
32. Ficha técnica de Neupogen. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64314/FT\\_64314.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64314/FT_64314.html.pdf)
33. Ficha técnica de Neulasta. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neulasta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neulasta-epar-product-information_es.pdf)
34. Kuderer N, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of Primary Prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158-67.
35. Lalami Y, Paesmans M, Aoun M, et al. A prospective randomized evaluation of G-CSF or G-CSF plus oral antibiotics in chemotherapy-treated patients at high risk of developing febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2004;12(10):725-30.
36. Harbeck N, Gascón P, Krendyukov A, et al. Safety profile of biosimilar filgrastim (Zarzio/Zarxio): a combined analysis of phase III studies. *Oncologist* 2018;23(4):403-9.
37. Waller CF, Ranganna GM, Pennella EJ, et al. Randomized phase 3 efficacy and safety trial of proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H in the prophylactic treatment of chemotherapy- induced neutropenia. *Annals Hematol* 2019;98(5):1217-24. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03639-5>
38. U.S Food and Drug Administration. FDA approves first biosimilar to Neulasta to help reduce the risk of infection during cancer treatment. 2018. Available from: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm609805.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm609805.htm)
39. European Medicines Agency. Available from: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fulphila-0#authorisation-details-section](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fulphila-0#authorisation-details-section)
40. Agencia Española del Medicamento. Disponible en: [www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/septiembre/boletin-septiembre.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/septiembre/boletin-septiembre.htm)
41. Kuter DJ. Managing Thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology* 2015;29(4):282-4.
42. Ficha técnica de Nplate. Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information\\_es.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_es.pdf)
43. Al-Samkari H, Marshall A, Goodarzi K, et al. The use of romiplostim in treating chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *Haematologica* 2018;103(4):e169-e172.
44. Ficha técnica revolade. Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information\\_es.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_es.pdf)
45. Winer E, Safran H, Karaszewska B, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors receiving gemcitabine-based chemotherapy: a randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Int J Hematol* 2017;106(6):765-76. DOI: 10.1007/s12185-017-2319-9
46. Miszczyk M, Majewski W. Hematologic toxicity of conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy in prostate and bladder cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(10):2803-6.
47. Döhner H, Weisdorf D, Bloomfield C. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:1136-52.
48. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outco-

- me among 100.000 women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
50. Harada H, Harada Y. Recent advances in myelodysplastic syndromes: molecular pathogenesis and its implications for targeted therapies. *Cancer Sci* 2015;106(4):329-36.
  51. Zupancic M, Shah P, Shah-Khan F. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol* 2007;8:634-41.
  52. King J, de la Cruz J, Lutzky J. Ipilimumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Immunother Cancer* 2017;5:19. DOI: 10.1186/s40425-017-0224-7

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

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

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

## RESUMEN

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

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

**PALABRAS CLAVE:** Terapia dirigida. Anticuerpo monoclonal. Toxicidad.

## INTRODUCCIÓN

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

## ABSTRACT

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

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

**KEY WORDS:** Targeted therapy. Monoclonal antibody. Toxicity.

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

## INHIBIDORES FAMILIA ErbB

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

## TOXICIDAD AGENTES ANTI-EGFR Y SU MANEJO

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

## Toxicidad cutánea

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

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

## Toxicidad gastrointestinal

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

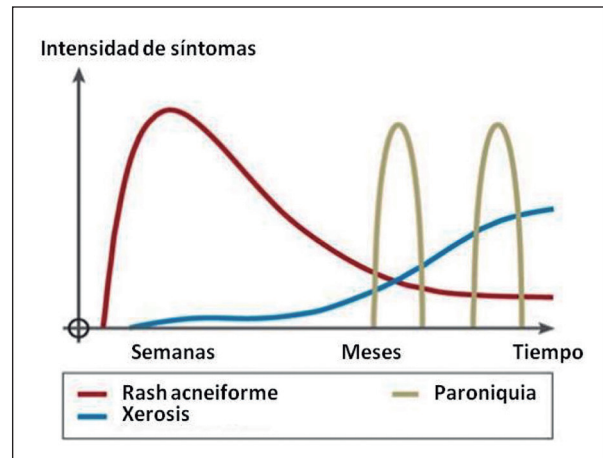


Fig. 1. Intensidad de los principales síntomas y su patrón temporal a lo largo del tratamiento con los inhibidores de EGFR (adaptado de Gutzmer, et al.) (15).

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

## Reacciones de hipersensibilidad-reacciones infusionales

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

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



TABLA I

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

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

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

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

#### Alteraciones hidroelectrolíticas

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

#### Toxicidad pulmonar

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

#### TOXICIDAD AGENTES ANTI-HER2 Y SU MANEJO

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

#### Trastuzumab

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Pertuzumab*

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

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

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

TABLA II

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

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

ATB: antibiótico; v/d: veces día.

### *Trastuzumab emtansina (T-DM1)*

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

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

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

### *Lapatinib*

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

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

### TOXICIDAD DE LOS AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS

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

### ANTICUERPOS MONOCLONALES ESPECÍFICOS

#### *Bevacizumab*

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

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

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

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

#### *Fenómenos tromboembólicos:*

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

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

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

#### *Aflibercept*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Ramucirumab*

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

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

#### *INHIBIDORES MULTIQUINASA*

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

#### *INHIBIDORES ALK*

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

#### *CRIZOTINIB*

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

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

TABLA III

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

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

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

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

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

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

#### INHIBIDORES DE BRAF Y MEK

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

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

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

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

TABLA IV

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

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

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

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

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

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

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

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



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

#### TERAPIAS COMBINADAS IBRAF-IMEK

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

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

#### MANEJO DE LA TOXICIDAD (48)

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

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

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

#### IMATINIB MESILATO

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

Las toxicidades más frecuentes son (52):

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

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

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

#### INHIBIDORES DE mTOR (TEMSIRÓLIMUS Y EVEROLIMUS)

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

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

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

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

#### INHIBIDORES DE CICLINAS

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

##### PALBOCICLIB

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

##### RIBOCICLIB

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

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

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

#### INHIBIDORES DE PARP

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

#### OLAPARIB

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

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

#### NIRAPARIB

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

#### CORRESPONDENCIA:

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

#### BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

# Efectos adversos serios en los ensayos clínicos. ¿Qué son y cómo se reportan?

E. CORRAL DE LA FUENTE, A. BARQUÍN GARCÍA, C. SAAVEDRA SERRANO, P. GAJATE BORAU

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

## RESUMEN

Informar correctamente de los eventos adversos (EA) es fundamental para mejorar la seguridad del paciente, objetivo cada vez más relevante en los ensayos clínicos (EC).

Con esta finalidad, en los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas de terminología que facilitan una recogida más homogénea de los diferentes EA, mejorando su registro y posterior análisis, de los que los más conocidos son los sistemas CTCAE y MedDRA. Además, se ha estandarizado la forma de presentar esta información en las publicaciones científicas a través de la declaración de CONSORT.

Los investigadores y los promotores de los EC deben estar familiarizados con estos sistemas y comunicar en la mayor brevedad posible aquellos eventos considerados como serios porque pongan en riesgo la vida del paciente a los promotores de los estudios.

**PALABRAS CLAVE:** Ensayo clínico. Evento adverso. Evento adverso serio. Seguridad.

## INTRODUCCIÓN

La seguridad del paciente es fundamental en el desarrollo de EC; se ha convertido en la máxima prioridad en la investigación clínica. De hecho, la toxicidad y la recogida de EA mantienen su importancia en todas las fases de desarrollo de un fármaco, incluso tras su comercialización.

En los EC de fase temprana la seguridad del paciente adquiere una especial relevancia, puesto que la aparición de determinados EA va a ser crucial a la hora de continuar con el estudio y recomendar una dosis máxima tolerada con la que pasar a la siguiente fase.

Finalmente, la evaluación del fármaco en fases más tardías con poblaciones más numerosas va a permitir

## ABSTRACT

*The correct reporting of adverse events (AE) is crucial to improve safety, increasingly becoming a key endpoint in clinical trials.*

*As a result, over the last few years different classification / terminology systems have been developed, such as the well-known CTCAE and MedDRA classifications. These systems make the reporting of AE much more straightforward and homogeneous, improving registration and analysis of data. Furthermore, the way in which this information is reported in scientific publications has been standardized by The CONSORT declaration.*

*Investigators and sponsors of clinical trials must be acquainted with these systems and be able to communicate, as soon as possible, those serious adverse events which may be life-threatening.*

**KEY WORDS:** *Clinical trial. Adverse event. Serious adverse event. Safety reporting.*

establecer una serie de recomendaciones en el manejo de estos fármacos de cara a prevenir o disminuir la intensidad de las reacciones adversas (RA). En ocasiones, pueden existir incluso contraindicaciones de un tratamiento en subpoblaciones de pacientes si su administración implica un riesgo superior al beneficio clínico que pudiera obtenerse.

Es importante que en nuestra práctica diaria conozcamos los EA atribuibles a los fármacos que utilizamos. Apoyándonos en los datos de los EC podemos seleccionar el tratamiento más adecuado para cada uno de nuestros pacientes. Es necesario estar familiarizados con los perfiles de toxicidad de los tratamientos de cara a predecir, prevenir y manejar adecuadamente estas toxicidades.

En ocasiones, identificar los EA y establecer una relación de causalidad con el fármaco del estudio supone un ejercicio de gran complejidad y no siempre se recopila esta información de forma correcta (1,2). Aunque en toda investigación clínica la prioridad es la seguridad del paciente, esta información puede quedar desplazada a un segundo plano por los resultados de eficacia de los tratamientos en investigación (3). En los últimos años, numerosas publicaciones alertan a los investigadores sobre la necesidad de mejorar la calidad de la publicación de EA en EC (4).

La declaración de CONSORT, destinada inicialmente a mejorar la calidad de los EC en cuanto a eficacia, desarrolló más tarde 10 recomendaciones acerca de cómo informar los EA en las investigaciones clínicas (5). Además, han establecido sistemas para nombrar y graduar los EA de forma objetiva, como el sistema CTCAE, cuyas últimas versiones equiparan el léxico al del sistema MedDRA (6,7).

Por todo ello, es imprescindible unificar criterios y definiciones para obtener resultados más claros, completos y objetivos de cara a facilitar la interpretación de la información. Esto se traducirá en una toma de decisiones terapéuticas más acertada, ofreciendo a los pacientes una medicina más precisa.

#### DEFINICIONES

La FDA publicó en septiembre de 2010, mediante el registro federal, una normativa y posteriormente una guía destinada a investigadores, monitores de estudio e industria farmacéutica sobre cómo declarar las RA serias o inesperadas, no solo en los estudios sobre nuevas drogas, sino también en estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad. Asimismo, en este manuscrito se establecen una serie de definiciones de los distintos términos relacionados con la seguridad (8,9) (Fig. 1).

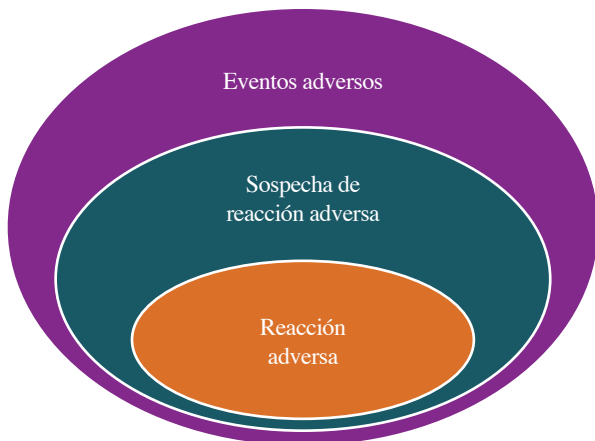


Fig. 1. Diagrama que relaciona EA, sospecha de RA y RA en función de la causalidad.

#### EVENTO ADVERSO O EFECTO ADVERSO (EA)

La FDA define como EA a cualquier acontecimiento o experiencia médica inesperados asociados al empleo de un fármaco que se encuentra en desarrollo, independientemente de presentar una relación causal con el tratamiento.

Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad no deseado y negativo, que se asocia temporalmente con el uso de un medicamento, sin que ello implique causalidad. Puede aparecer con el uso del fármaco fuera de indicación, en combinación con otros tratamientos, diferentes modos de administración, distintas formulaciones, dosis e incluso sobredosis del fármaco.

#### REACCIÓN ADVERSA (RA)

Se denomina RA a todo EA causado por el fármaco en desarrollo, independiente de la dosis. Existe evidencia suficiente para establecer una relación de causalidad.

#### SOSPECHA DE RA

Se trata de todo EA probablemente causado por el fármaco sometido a investigación. No obstante, se requiere mayor evidencia para confirmar esta relación causal. Por ejemplo, la aparición de eventos que deberían ser poco frecuentes en la población de estudio y que aparecen con mayor frecuencia de la esperada o eventos que están relacionados con la exposición a fármacos (síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, anafilaxia, etc.).

El promotor del estudio deberá recopilar información clínica, y sopesar la posibilidad de que el evento este causado por el fármaco a estudio.

#### EVENTO ADVERSO SERIO (SAE)

Un EA o una sospecha de RA se considera seria si cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Implica el fallecimiento del paciente.
- Supone una amenaza para su vida a corto plazo.
- Requiere hospitalización o prolonga la estancia hospitalaria.
- Da lugar a una situación de incapacidad para el desempeño de funciones que realizaba previamente.
- Supone el desarrollo de anomalías congénitas debidas a la exposición al fármaco en el momento de la concepción o durante el embarazo.

También se incluye en la definición de SAE todo evento que ponga en riesgo la vida de la paciente y que precise de una intervención médica o quirúrgica urgente para evitar su fallecimiento.

Hay que diferenciar SAE de EA severo, ya que este último hace referencia a la intensidad del evento y se expresa mediante un sistema de graduación, generalmente del 1 al 5, en el que el grado 1 es asintomático o de síntomas leves y el grado 5, muerte. Prácticamente todos los eventos pueden graduarse en función de la severidad en estos cinco grados.

La identificación y el reporte de SAE son de gran importancia para la seguridad del paciente y deben ser notificados por el investigador al promotor del estudio en un plazo menor a 24 horas desde su conocimiento.

Se distinguen tres tipos de SAE:

1. *Categoría A.* EA raro fuertemente relacionado con el fármaco a estudio. Por ejemplo, la aparición de angioedema.
2. *Categoría B.* Aquellos EA que no son comunes en la población de estudio y que no se relacionan con la exposición al fármaco. Por ejemplo, un infarto en una mujer joven sin riesgo cardiovascular.
3. *Categoría C.* Aquellos EA que aparecen frecuentemente en la población de estudio y que, por tanto, para establecer una relación con el fármaco deberá determinarse si la frecuencia de aparición de estos EA es mayor en la población tratada con el fármaco experimental. Por ejemplo, un infarto en un varón mayor de 65 años.

Un SAE aislado de categoría C no es suficiente para establecer una posible causalidad con el fármaco a estudio. Sin embargo, un solo SAE de categoría A o B puede ser suficiente para catalogar un SAE como sospecha de RA.

#### SAE SECUNDARIOS

En general, aquellos EA secundarios a otros deben identificarse a través de su evento inicial siempre y cuando esté clara esa relación, a excepción de los SAE secundarios, que deben informarse como SAE independiente.

#### SAE PERSISTENTE/RECURRENTE

Se trata de aquellos EA que continúan durante los periodos de evaluación del sujeto durante el estudio. Estos eventos deben informarse en una sola ocasión, cuando aparecen, junto con su graduación inicial. Si el EA aumenta su intensidad y pasa a ser un SAE, deberá notificarse en la mayor brevedad posible al promotor del estudio. Difiere de SAE recurrente, ya que este último llega a resolverse durante distintos periodos de la evaluación, pero reaparece posteriormente.

#### EA O SOSPECHA DE RA INESPERADA

Se considera EA o sospecha de RA inesperada a todo acontecimiento en probable relación con el fármaco

que no se encuentra recogido como EA en el protocolo o manual del investigador, o cuya gravedad no es la que cabría esperarse. Por ejemplo, podría esperarse que un fármaco causara hipertransaminasemia leve, pero un fallo hepático fulminante sería una sospecha de RA inesperado.

#### EVENTOS DE ESPECIAL INTERÉS

Son aquellos EA que el promotor del estudio desea monitorizar cuidadosamente. Puede tratarse de EA o SAE, así como EA leves que potencialmente pueden llegar a ser graves. Deben estar recogidos detalladamente en el protocolo del EC, y el promotor del estudio debe establecer cómo y cuándo tienen que ser reportados.

#### CÓMO REPORTAR LOS SAE EN LOS EC

Algunos investigadores y editores constituyeron la declaración Consort (Consolidated Standards of Reporting Trials, en su sigla en inglés, Normas Consolidadas para las Publicaciones de Ensayos Clínicos) para ayudar a los autores a mejorar la publicación de ensayos, con resultados más claros, completos y transparentes. Desarrollaron una lista de comprobación con 25 ítems y un diagrama de flujo, que deberían constar en la publicación de todo EC (4).

Desde su aparición en 1996, se han realizado diversas revisiones. Inicialmente, esta declaración estaba destinada a mejorar la calidad de los EC en cuanto a eficacia, más que a seguridad, por lo que solo había un ítem sobre cómo informar los EA en la publicación de 2001 (5).

En una revisión llevada a cabo por Ioannidis y cols., con un total de 192 EC, se llegó a la conclusión de que tan solo el 39% de los EA y el 29% de las toxicidades de laboratorio eran informados de manera correcta, de acuerdo al grado de severidad que presentaban (4).

Por ello, en respuesta a la falta de consenso, así como al inadecuado y deficiente abordaje de los EA en los EC, el grupo realizó una extensión de 10 recomendaciones sobre el consenso inicial acerca de la seguridad del paciente (5) (Tabla I).

A pesar de estas recomendaciones, distintos estudios han observado una heterogeneidad y cierta selectividad a la hora de reportar los EA en los EC, lo que puede complicar la interpretación de los datos de toxicidad por parte de los médicos (1).

#### TERMINOLOGÍA COMÚN Y GRADUACIÓN DE LOS EA Y SAE

##### *Sistema MedDRA*

Cuando un investigador informa sobre la aparición de un determinado SAE, otra persona o a veces una máquina codifica ese SAE de acuerdo a un dicciona-



TABLA I  
RECOMENDACIONES REVISADAS PARA MEJORAR LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS (CONSORT)

<i>Sección / tema</i>	<i>N.º de ítem</i>	<i>N.º de ítem de la lista de comprobación</i>
Título y resumen	1	Si en el estudio se recogen los riesgos y beneficios, debería estar reflejado en el título o resumen del artículo, sobre todo si la seguridad era uno de los principales objetivos del EC
Introducción	2	Si el EC está dirigido a determinar los riesgos y beneficios, debería estar indicado con claridad en la introducción
Participantes	3	
Intervenciones	4	
Objetivos	5	Enumerar y definir los distintos EA, graduándolos y especificando aquellos esperados de los EA inesperados
Resultados	6	En el caso de que se mencionen EA, deberá explicarse brevemente por qué se omite esta información. Tiene que indicarse qué métodos (estandarizados o no) se han empleado para graduar los EA
Tamaño muestral	7	
Generación de la secuencia	8	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Clarificar el modo de recogida del evento, el tiempo de duración, su seguimiento, métodos empleados, etc.
Implementación	10	Descripción de cómo se planea la recogida y el análisis de los riesgos/daños del estudio
Enmascaramiento	11	
Estadística	12	
Flujo de participantes	13	Describir los retrasos de tratamiento en los pacientes de cada brazo de tratamiento del EC debido a EA
Reclutamiento	14	Proporcionar los denominadores (número de participantes) para el análisis de los daños
Datos basales	15	
Números analizados	16	Presentar el riesgo absoluto por brazo y por tipo de EA, grado y severidad. Recogida de los EA recurrentes empleando variables continuas y las escalas pertinentes
Resultados y estimación	17	
Análisis secundarios	18	Describir todo subgrupo analizado y análisis exploratorio de seguridad realizado en el EC
Daños (perjuicios)	19	
Interpretación	20	Establecer discusión entre los posibles riesgos-beneficios del tratamiento evaluado
Generalizar	21	Enfatizar en las limitaciones del EC cómo puede extrapolarse a la población (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo
Evidencia previa	22	Compararlo con lo previamente descrito en la literatura

rio disponible. El más empleado es el MedDRA (del inglés *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), que constituye una terminología médica estandarizada, rica y altamente específica, desarrollada por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), con la finalidad de normalizar la terminología médica internacional para comunicaciones de registro sanitario.

Antes del desarrollo del MedDRA no había una terminología médica aceptada internacionalmente. La mayoría de las organizaciones que procesan datos de

registro sanitario utilizaba una de las terminologías internacionales de RA de medicamentos en combinación con la terminología de morbilidad. Las terminologías establecidas carecían de términos específicos en el nivel de entrada de datos, daban opciones limitadas para la recuperación de los datos y no denominaban los síndromes con eficacia.

El sistema MedDRA dispone de más de 72 000 términos, que se actualizan cada dos años. Los términos se clasifican en 5 grupos siguiendo una jerarquía que facilita la recuperación rápida de datos y su presentación clara (10-12) (Fig. 2).

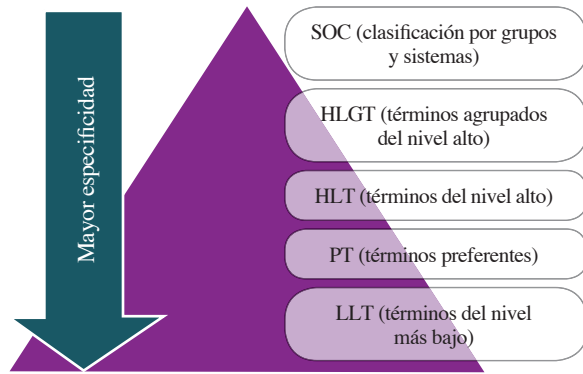


Fig. 2. Jerarquía estructural de la Terminología MedDRA.

### Sistema CTCAE

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) desarrolló los criterios de toxicidad comunes (CTC) en 1982 con el objetivo de proporcionar una terminología estándar para los informes de EA observados en EC sobre el cáncer.

Posteriormente, con la idea de mejorar la nomenclatura de EA no estandarizada hasta el momento, con definiciones uniformes y grados en función de la gravedad, se desarrolló en 2003 el sistema CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Criterios Comunes de Terminología para EA). Se llevó a cabo una revisión, con la CTCAE v4.0 en 2009, con intención de homogeneizar todos los términos con el MedDRA (13). La última versión (CTCAE v5.0) fue publicada en 2018.

Su utilización ha sido fundamental para conocer los perfiles de toxicidad de las distintas terapias antineoplásicas.

Aunque inicialmente se utilizó en las investigaciones clínicas oncológicas, ha ido incorporándose a posteriori en la práctica clínica habitual. Es una herramienta importante para la toma de decisiones (reducción de dosis, suspensión de tratamientos, etc).

El CTCAE es un sistema descriptivo para la enumeración de los EA. En este sistema, los EA se agrupan en 28 categorías definidas en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de ambas. Además, gradúa los EA en función de la intensidad en la que se presenten (6,7).

La mayoría de los EA pueden clasificarse en función de la intensidad en grados del 1 al 5, aunque algunos EA pueden presentar menores graduaciones (Tabla II).

Suelen emplearse tablas que recogen la frecuencia de los EA. Estas tablas tienen limitaciones, ya que solo informan del grado o intensidad del EA y de su frecuencia de aparición. Información relevante, como cuándo aparecen y la duración de estos EA, no se reporta (3).

Para determinar si se recogía adecuadamente los EA de acuerdo al sistema CTCAE v3.0 en cuanto a nomenclatura y graduación, se revisaron 104 artículos de EC

TABLA II

ESCALA DE GRADUACIÓN DE INTENSIDAD DE LOS EA NO ESPECÍFICAMENTE RECOGIDOS EN CTCAE V4.0

Grado	Intensidad
1	Síntomas leves o asintomático. No requiere intervención médica
2	Síntomas moderados. Requiere mínima intervención local o no invasiva
3	Síntomas severos, pero que no amenazan la vida de manera inmediata. Requieren hospitalización, situación que impide el desempeño de las actividades diarias
4	Evento amenazante para la vida. Requiere una intervención urgente
5	Muerte relacionada con el EA

de fase III de tumores sólidos, publicados en revistas de alto impacto como *Journal of Clinical Oncology* y *Lancet Oncology* (hasta el 77% de los artículos incluidos en el análisis). Se evaluaban 4 elementos que se puntuaban según una escala del 0 al 10, como el uso del léxico adecuado según el sistema CTCAE o la graduación de la intensidad de modo correcto.

Se observó que la mayoría de estos estudios se limitaban a reportar la toxicidad como SAE (30%) y/o EA frecuentes (64%). Además, en numerosas ocasiones se hacía un uso incorrecto de términos que no correspondían con el léxico del sistema CTCAE.

Con frecuencia se reportaban de forma incorrecta EA tan frecuentes como anemia, trombopenia o neutropenia, ya que no se utilizaban sus correspondientes términos CTCAE (hemoglobina, plaquetas o neutrófilos, respectivamente). También se describían errores en la graduación (neutropenia febril, graduada como G1 o G2 en el 38% de los estudios, cuando el grado mínimo es 3, o alopecia, graduada hasta en el 25% de los estudios como grado 3, cuando el máximo es 2) (7).

### Sistema PRO (patient-reported-outcome)-CTCAE

Los sistemas CTCAE y MedDRA dividen por lo general a los EA en tres categorías, entre las que se encuentran los EA relacionados con datos de laboratorio, aquellos que se relacionan con medidas u observaciones y los EA que tiene que ver con síntomas.

El investigador clínico a través del sistema CTCAE puede no detectar algunos EA que son relevantes para el paciente, especialmente aquellos EA sintomáticos, por lo que tiende a infravalorarse su severidad (13-15).

Por este motivo, el NCI elaboró el sistema PRO-CTCAE, centrado en el propio paciente, para informar

de los EA sintomáticos derivados de la administración de quimioterapia, terapias dirigidas o radioterapia. Está constituido por un total 78 EA sintomáticos. Cada PRO-CTCAE se acompaña de una a tres preguntas (frecuencia, severidad e interferencia con las actividades de la vida diaria) que completan la descripción del evento (16).

Aunque este sistema no exime al investigador de la responsabilidad de reportar los EA sintomáticos, ayuda a mejorar su calidad al disponer de la experiencia subjetiva del paciente.

#### ¿QUIÉN REPORTA EL SAE?

El investigador debe comunicar inmediatamente al promotor todos los SAE, salvo cuando se trate de los señalados en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata, y es el monitor el que debe garantizar que esos SAE se transmiten de forma adecuada, dentro de los plazos contemplados. Por último, el promotor tiene la obligación de evaluar de forma continuada la seguridad de los medicamentos en investigación, utilizando toda la información a su alcance y comunicando lo antes posible cualquier información importante que afecte a la seguridad del paciente (8).

#### TIEMPO: DESDE CUÁNDO Y HASTA CUÁNDO

Según la guía de la FDA publicada en 2012, destinada a los investigadores que participan en el desarrollo de nuevos fármacos, una RA sospechosa debe reportarse en un tiempo inferior a 15 días de calendario, mientras que un SAE debe informarse en menos de 7 días (8). No obstante, en la mayor parte de los EC los investigadores deben informar a los promotores del estudio de la aparición de un SAE en menos de 24 horas, así como de aquellos eventos de especial interés y los que tienen que ver con el embarazo.

#### CAUSALIDAD DE LOS AE/SAES

La clínica del paciente oncológico, así como las complicaciones asociadas a la enfermedad, pueden ser muy variadas, por lo que, en ocasiones, los síntomas que presentan pueden ser confundidos con EA asociados al tratamiento. La complejidad de estos pacientes hace que en ocasiones sea difícil asociar la aparición de un EA a un fármaco o a una condición previa de forma exclusiva.

Para definir una RA como tal, debe tenerse en cuenta la relación temporal: la exposición al fármaco, el desarrollo y el curso del evento (con especial interés el efecto que pudo tener la reducción de dosis/interrupción del tratamiento), las toxicidades de clase ya conocidas,

el uso concurrente de otros fármacos o las comorbilidades del paciente que pueden predisponer a la aparición de determinados eventos.

La FDA especifica que es el promotor de la investigación el responsable de evaluar la relación de causalidad entre un evento y el fármaco a estudio al tener acceso a múltiples estudios y estar más familiarizado con el fármaco, su mecanismo de acción y efectos de clase.

Por este motivo, si el investigador identifica un EA como posiblemente relacionado con un fármaco, pero el monitor no encuentra evidencia de causalidad, de ese evento no debería darse información (8,9).

#### CONCLUSIONES

1. Informar correctamente de los EA es fundamental para mejorar la seguridad, especialmente de aquellos considerados serios, ya que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes, que pueden precisar de una intervención médica o quirúrgica urgente para evitar su fallecimiento.
2. Establecer una relación de causalidad con el fármaco del estudio supone un ejercicio de gran complejidad y no siempre se recopila esta información de forma correcta.
3. Se han desarrollado sistemas con la finalidad de estandarizar la recogida de EA en los EC, como el sistema CTCAE y MedDRA, los cuales deben conocer y utilizar los investigadores y promotores de EC.
4. Los investigadores deben notificar al promotor, con la mayor brevedad posible –generalmente en un plazo menor de 24 horas–, todo EA que sea de especial interés o sea considerado serio.

CORRESPONDENCIA:  
Pablo Gajate Borau  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Ctra. Colmenar, km 9100  
28034 Madrid  
e-mail: pgajateborau@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sivendran S, Latif A, McBride RB, et al. Adverse Event Reporting in Cancer Clinical Trial Publications. *J Clin Oncol* 2014;32(2):83-9.
2. Lineberry N, Berlin JA, Mansi B, et al. Recommendations to improve adverse event reporting in clinical trial publications: a joint pharmaceutical industry/journal editor perspective. *BMJ* 2016;5078.
3. Sartor O. Adverse Event Reporting in Clinical Trials: Time to Include Duration as Well as Severity. *Oncologist*. AlphaMed Press 2018;23(1):1.

4. Ioannidis JPA, Lau J. Completeness of Safety Reporting in Randomized Trials. *JAMA* 2001;285(4):437.
5. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141(10):781-8.
6. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). 2009.
7. Zhang S, Chen Q, Wang Q. The use of and adherence to CTCAE v3.0 in cancer clinical trial publications. *Oncotarget* 2016;7(40):65577-88.
8. Guidance for Industry and Investigators. Safety reporting requirements for INDs and BA/BE studies. U.S Department of health and human Services. Food and Drug Administration. 2012.
9. Wittes J, Crowe B, Chuang-Stein C, et al. The FDA's Final Rule on Expedited Safety Reporting: Statistical Considerations. *Stat Biopharm Res* 2015;7(3):174-90.
10. Chang L-C, Mahmood R, Qureshi S, et al. Patterns of use and impact of standardised MedDRA query analyses on the safety evaluation and review of new drug and biologics license applications. Virgili G, editor. *PLoS One* 2017;12(6):e0178104.
11. Schroll JB, Maund E, Gøtzsche PC. Challenges in coding adverse events in clinical trials: a systematic review. *PLoS One. Public Library of Science* 2012;7(7):e41174.
12. Guía introductoria para la Versión 16.0 de MedDRA. MSSO-DI-6003-16.0.0. 2013.
13. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015;1(8):1051.
14. Basch E, Jia X, Heller G, et al. Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships with Clinical Outcomes. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1624-32.
15. Ganz PA, Gotay CC. Use of Patient-Reported Outcomes in Phase III Cancer Treatment Trials: Lessons Learned and Future Directions. *J Clin Oncol* 2007;25(32):5063-9.
16. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. Patient-Reported Outcomes and the Evolution of Adverse Event Reporting in Oncology. *J Clin Oncol* 2007;25(32):5121-7.
17. Report of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Working Group VI, Management of Safety Information from Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VI. 2005.
18. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the national Cancer Institute's Patient-reported outcomes Version of the Common terminology Criteria for adverse events (Pro-Ct-Cae) adverse event reporting in oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014;106(9):244.

# Segundas neoplasias inducidas por tratamientos oncológicos

A. BERROCAL JAIME, A. J. CUNQUERO-TOMÁS

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia*

## RESUMEN

Las tasas de curación del cáncer están aumentando, lo que se asocia a la descripción de toxicidades que aparecen a largo plazo. De ellas, la más devastadora posiblemente sea el desarrollo de segundas neoplasias. Este riesgo se estima en un 18% de los casos y es un valor que está en crecimiento. Es muy difícil separar el riesgo de desarrollo de una segunda neoplasia de los factores etiológicos y ambientales que se conocen como agentes etiológicos; sin embargo, la evidencia de que la radiación y los fármacos con capacidad genotóxica pueden contribuir a un aumento del riesgo es definitiva. Esto no solo ocurre con la quimioterapia clásica, sino que también lo estamos observando con tratamientos más actuales, como los inhibidores de PARP o las terapias dirigidas

**PALABRAS CLAVE:** Segunda neoplasia. Radioinducido. Leucemogénesis. Quimioterapia. Carcinogénesis.

## INTRODUCCIÓN

Las segundas neoplasias o neoplasias inducidas por tratamiento constituyen en torno al 18% de los nuevos diagnósticos de cáncer en Estados Unidos, cifra que está en aumento (1).

Se definen como aquellas neoplasias que aparecen en un paciente tratado con cualquier aproximación terapéutica no quirúrgica (quimioterapia, radioterapia...) transcurrido cierto tiempo tras el tratamiento inicial (tiempo de latencia variable) y que no guarda relación con la neoplasia inicial. Además, suelen presentar un peor pronóstico que sus homólogos en pacientes *naïve* para tratamiento.

El aumento de la supervivencia de los pacientes en las últimas décadas, fundamentalmente de niños y adultos

## ABSTRACT

*Cure rate of cancer is increasing but unfortunately this is associated to an increase in the long-term toxicities. One of the most devastating one is the development of second primary cancers. Risk of second primary cancer is estimated to be around 18% and this value is slowly increasing. It is very difficult to assess the contribution of treatment to the development of second primary cancer because many of the etiologic and environmental factors are coexisting. However, radiation and genotoxic drugs are clearly related to the development of second primary cancer. In fact, this increase in risk is not only related to conventional chemotherapy but also to new drugs as PARP inhibitors or targeted therapy.*

**KEY WORDS:** *Second neoplasm. Radiation-induced. Leukemogenesis. Chemotherapy. Carcinogenesis.*

jóvenes, parece estar detrás del aumento de incidencia de estos tumores. Teniendo en cuenta que actualmente hasta el 4% (2) de la población oncológica son largos supervivientes, y suponiendo que esta cifra irá creciendo en los próximos años, estamos ante un reto diagnóstico, terapéutico y de prevención sin precedentes.

No obstante, factores como el estilo de vida, la predisposición genética, los tratamientos recibidos (tipos, esquemas, dosis...) y los procesos de carcinogénesis propios del paso del tiempo parecen ser factores etiopatogénicos a tener muy en cuenta (1).

En esta revisión, analizaremos en primer lugar qué agentes quimioterápicos se han relacionado con el desarrollo de segundas neoplasias y la influencia del abordaje radioterápico en este contexto; en segundo lugar, qué factores genéticos individuales pueden predisponer

al desarrollo de estos tumores, y, en tercer y último lugar, se revisarán los grupos de pacientes supervivientes de alto riesgo para el desarrollo de segundas neoplasias (neoplasias hematológicas, tumores testiculares, neoplasias de mama...), en los que habrá que poner especial énfasis en la detección precoz de estos potenciales efectos secundarios.

#### AGENTES QUIMIOTERÁPICOS CLÁSICOS

Multitud de agentes quimioterápicos, ya sea en monoterapia o en combinación, están aprobados en distintos regímenes y en distintas indicaciones para el tratamiento de la práctica totalidad de las neoplasias sólidas y hematológicas.

Con diversas variaciones y particularidades en su mecanismo de acción, estos agentes básicamente interrumpen el correcto desarrollo del ciclo celular. En consecuencia, los procesos de replicación y transcripción génica se ven alterados. Si estos no son reparados a tiempo, o la célula es incapaz de depurar el fármaco, se desencadenan mutaciones de diversa índole que pueden llevar a la muerte celular o a potenciar los procesos de carcinogénesis, lo que genera segundas neoplasias.

Por su mecanismo de acción particular, han sido los agentes alquilantes, los inhibidores de la topoisomerasa II, los antimetabolitos y las antraciclinas los más relacionados con la generación de segundas neoplasias, fundamentalmente hematológicas. De hecho, la clasificación de la OMS para las neoplasias hematológicas contempla un subgrupo de tumores relacionados con los tratamientos, dentro de los que figuran fundamentalmente los síndromes mielodisplásicos (t-MDS) y su transformación a leucemia mieloide aguda (t-AML), ambos denominados en conjunto *therapy-related myeloid neoplasms*, tradicionalmente de peor pronóstico que aquellos que surgen *de novo* (3).

#### AGENTES ALQUILANTES

Los agentes alquilantes (mostazas nitrogenadas, nitrosureas o compuestos de platino, entre otros) conforman un grupo de sustancias de diversa índole y composición, pero con un mecanismo de acción conceptualmente común. Estos agentes inducen daño en el ADN mediante la transferencia de grupos alquilo (CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) a los radicales de oxígeno y/o nitrógeno que conforman los nucleótidos, lo que generará compuestos de ADN altamente mutagénicos (*O*<sup>6</sup>-metil guanina y N<sup>3</sup>-metilcitosina) (4-6). Estos grupos alquilo, en la célula normal, son retirados a través del sistema reparación de bases y nucleótidos de la maquinaria celular. Por ejemplo, la *O*<sup>6</sup>-metil guanina se repara mediante la

enzima MGMT (metil guanina metil transferasa) (6-8). No obstante, la expresión de esta enzima es variable en las células tumorales, por lo que estos grupos alquilo generados por agentes alquilantes bifuncionales acaban generando dobles roturas de la hebra de ADN (9,10) que no reconoce el sistema del DNA *mismatch repair* (MMR, *reparación de desajustes de ADN*, en español), por lo que no pueden ser reparadas, lo que genera citotoxicidad y mutagenicidad (8).

Dentro de los agentes alquilantes, diferenciamos dos grandes grupos desde el punto de vista químico: los agentes monofuncionales, con un solo residuo reactivo que induce alteraciones de bases nitrogenadas (dacarbazina, procarbazina y temozolamida), y los agentes bifuncionales, con al menos dos residuos reactivos que, además, generan uniones intrahebra e interhebra de ADN, lo que potencia la citotoxicidad (melfalán, ciclofosfamida y clorambucilo). En el caso de estos últimos, estas uniones interhebras generarán roturas de la doble cadena de ADN durante la replicación que, si no se reparan, generarán traslocaciones, inversiones, inserciones y pérdida de heterocigosidad (11,12). Esto generará el caldo de cultivo para el posterior desarrollo de síndromes mielodisplásicos y posterior leucemia mieloide aguda.

Estas leucemias generadas por agentes alquilantes, por tanto, se asocian con cariotipos complejos. La pérdida parcial o total del cromosoma 5 y/o 7 (13) se halla frecuentemente con síndromes mielodisplásicos previos y una latencia de entre 5 y 7 años (14).

Además de aumentar el riesgo de segundas neoplasias hematológicas, los agentes alquilantes aumentan también el riesgo de neoplasias sólidas, aunque de forma menos frecuente. Así, la ciclofosfamida se ha relacionado de forma dosis-dependiente con el aumento del riesgo de sufrir cáncer de vejiga y cáncer renal en pacientes supervivientes con linfoma de Hodgkin tratados con este fármaco a dosis altas (15). Probablemente, el hecho de su eliminación urinaria pueda tener algo que ver en esta relación causa-efecto-dosis.

También existen datos de desarrollo de sarcomas (16), neoplasias pulmonares (17) y colorrectales (18).

Las sales de platino se consideran también agentes alquilantes atípicos, con una relación significativa entre la dosis administrada y el desarrollo de leucemias después de tratamientos de cáncer ovárico (19) y testicular (20), aunque con un riesgo menor que los agentes alquilantes clásicos (cisplatino [RR = 3,3; IC 95%, 1,1-9,4], carboplatino [RR = 6,5; IC 95, 1,2-36,6] (19).

No obstante, un reciente metaanálisis de Liang y cols. no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas basados en sales de platino y los esquemas libres de platino en cuanto al incremento del riesgo de desarrollo de segundas neoplasias de tipo mielodisplasia/leucemia, con un riesgo absoluto bajo (21).

*INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA*

La enzima topoisomerasa es la encargada de relajar y acondicionar la doble hélice de ADN para su correcta replicación. Para ello, se une covalentemente a la hebra de ADN para generar roturas simples (topoisomerasa I) y dobles (topoisomerasa II) en la cadena. Posteriormente, las roturas se religan y la topoisomerasa se desancla (22).

Los inhibidores de la topoisomerasa bloquean el desanclaje de la enzima, lo que impide la reparación de las roturas de la hebra de ADN, deteniendo el ciclo y desencadenando la apoptosis inducida por las dobles roturas (8). Además, las roturas generadas son altamente mutagénicas y pueden generar deleciones, inserciones, inversiones y translocaciones.

Así, estos agentes se han relacionado con el desarrollo de leucemias agudas secundarias en el 5% de los pacientes, subtipos M4 y M5, sin fase mielodisplásica previa, que suelen presentar translocaciones equilibradas relacionadas con MLL en 11q23, RUNX1 en 21q22 y RARA en 17q21 (23). El periodo de latencia de estas leucemias suele ser corto, en torno a 2 años (24).

Dentro del grupo de los inhibidores de la topoisomerasa, el etopósido es el que mayor riesgo de segundas neoplasias presenta, con un riesgo acumulado estimado del 4% en 6 años (25,26).

*AGENTES ANTIMETABOLITO*

Los agentes antimetabolito, como la fludarabina, la azatioprina o la 6-tioguanina, funcionan a través de su incorporación al ADN. Una vez incorporados, generan procesos de metilación que los convierten en bases mutagénicas al estilo de las formadas por los agentes alquilantes. Así, acaban interfiriendo en los procesos de replicación y parando el ciclo celular, induciendo, por tanto, apoptosis (27).

En la reparación –o intento de reparación– del daño generado participa el sistema DNA *mismatch repair* (MMR), que induce la apoptosis al no poder repararlo por completo (28). En aquellas células en las que este sistema esté alterado, las alteraciones (fundamentalmente en los cromosomas 5 y 7) persisten al no inducirse los fenómenos apoptóticos, por lo que se generan clones celulares leucemógenos (29).

Se han descrito altas tasas de leucemia mieloide aguda tras la exposición a fludarabina o azatioprina. Así, en un estudio de 544 pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), hasta un 3,5% de los pacientes tratados con fludarabina y clorambucilo desarrolló leucemias agudas mieloides relacionadas con fludarabina, puesto que en el brazo de monoterapia con clorambucilo no se describieron casos (30).

Por tanto, las combinaciones de estos agentes con agentes alquilantes en diferentes esquemas quimioterá-

picos en linfomas indolentes pueden potenciar el poder leucemógeno de ambos compuestos.

*FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS*

Los factores estimulantes de colonias (G-CSF) son compuestos ampliamente empleados en la prevención de las neutropenias en esquemas quimioterápicos altamente mielosupresores; además, permiten abordajes con altas dosis de ploquimioterapia. Por otra parte, también se emplean en la recolección de células progenitoras hematopoyéticas; por ejemplo, en los trasplantes de médula ósea. Es probable que por este poder de inductor de la proliferación se hayan descrito casos de desarrollo de segundas neoplasias tras su empleo (31).

Se han postulado dos mecanismos en este sentido. En primer lugar, la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno en la médula ósea, derivadas de la liberación de neutrófilos al torrente sanguíneo, pueden generar daño en el ADN y un aumento de la tasa de mutaciones en los progenitores hematopoyéticos (32).

En segundo lugar, la repetida administración de G-CSF genera una liberación excesiva de células inmaduras, lo que las hace más susceptibles a probables estímulos genotóxicos (33).

No obstante, el efecto leucemógeno del G-CSF es controvertido. Así, mientras que el estudio del SEER demostró un aumento del riesgo de 2,6 veces (IC 95%, 1,30-5,15) de desarrollar leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico tras su empleo en pacientes con cáncer de mama (34), un metaanálisis con 23 ensayos mostró un aumento del riesgo del 0,41% (IC 95%, 0,10-0,72%;  $p = 0,009$ ) de leucemia mieloide aguda con una reducción del 3,4% (IC 95%, 2,01-4,80%;  $p < 0,001$ ) en la mortalidad de los pacientes (35). Por tanto, aunque el aumento del riesgo parece existir, es mayor el beneficio de su administración frente al riesgo de segundas neoplasias hematológicas.

*OTROS COMPUESTOS*

De mecanismo de acción no bien conocido, tanto la talidomida como la lenalidomida con agentes derivados del ácido glutámico, con propiedades inmunomoduladoras y antineoplásicas, son empleados principalmente en el tratamiento del mieloma múltiple. Al margen de su poder teratogénico, se han relacionado también con el desarrollo de segundas neoplasias.

El empleo de lenalidomida en el mieloma múltiple en primera línea o en situaciones refractarias mostró un aumento de 4 veces del riesgo de padecer segundas neoplasias, entre las que se encontraron tanto neoplasias hematológicas (leucemia mieloide aguda, linfoma de Hodgkin y leucemia linfocítica de célula B, entre otras) como neoplasias de órgano sólido y melanomas (36).

Así, se observó un aumento en la incidencia de segundas neoplasias con lenalidomida (7,8%) respecto al grupo control (2,9%) en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple (37); en mieloma refractario, el análisis de diversos ensayos de fase III con 703 pacientes demostró una tasa de incidencia de segundas neoplasias de 3,98 con lenalidomina/dexametasona comparado con 1,38 en el grupo placebo/dexametasona (38).

Una reciente publicación parece corroborar estos datos, con unas tasas de incidencia de segundas neoplasias de 2,37/100 pacientes-año, de 1,29 para neoplasias hematológicas y de 1,08 para tumores sólidos. No obstante, los datos pueden estar sesgados por el aumento de empleo de G-CSF en estos pacientes (39).

#### AGENTES HORMONALES

Tamoxifeno está aprobado en la terapia adyuvante en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, así como para el tratamiento del carcinoma ductal *in situ*, para el cáncer de mama metastásico con expresión de receptores estrogénicos y en la prevención de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas (40, 41).

Actúa como modulador selectivo del receptor de estrógeno, con acciones agonistas puras, agonistas parciales o antagonistas en función del tejido o la subunidad del receptor sobre la que actúa. En las células de cáncer de mama, actúa como antagonista, inhibiendo tanto la traslocación como la acción intranuclear de la fracción activa del receptor, lo que altera los procesos transcripcionales y postranscripcionales mediados por dicho receptor.

Por el contrario, en las células endometriales actúa como agonista del receptor, lo que incrementa la tasa de lesiones endometriales tipo hiperplasia, pólipos, carcinomas y sarcomas (42). El riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio varía según las series, aunque oscila entre 1,5 y 6,9 veces el incremento respecto la población tamoxifeno *naïve*; un riesgo no tanto relacionado con la dosis diaria administrada, sino con la duración del tratamiento y la dosis acumulada de tamoxifeno (43), así como con el sobrepeso en mujeres posmenopáusicas (44).

En un metaanálisis que incluyó ensayos de adyuvancia con tamoxifeno durante 5 años frente a seguimiento, el riesgo de carcinoma endometrial no fue significativo en las pacientes por debajo de 54 años (premenopáusicas/perimenopáusicas), mientras que en aquellas pacientes posmenopáusicas entre 55 y 69 años la incidencia a 15 años fue del 3,8% para las pacientes con tamoxifeno frente al 1,1% en el brazo control (45). Por tanto, parece que son las pacientes posmenopáusicas el grupo de mayor riesgo de desarrollar esta segunda neoplasia.

Estos tumores endometriales inducidos por tamoxifeno presentan un pronóstico peor que aquellos no relacionados, y presentan características histológicas menos

favorables. Así, la supervivencia a 3 años específica para carcinoma endometrial fue un 18% menor en mujeres en tratamiento con tamoxifeno durante 5 años frente al tratamiento con tamoxifeno *naïve* (94% frente a 76%) (43).

En otro estudio de casos y controles sobre el riesgo y el pronóstico del carcinoma endometrial secundario a tamoxifeno en cáncer de mama, estadios más avanzados de carcinoma endometrial fueron más frecuentes en las pacientes tratadas con tamoxifeno frente a las que no. Además, las primeras presentaban mayor riesgo de tumores malignos mesodermales mixtos y sarcomas uterinos (15,4% frente a 2,9%;  $p < 0,02$ ) (46).

Entre los mecanismos etiopatogénicos postulados para esta relación tamoxifeno-carcinoma endometrial, encontramos los siguientes:

1. *Daño del ADN-genotoxicidad.* Los metabolitos de la degradación del tamoxifeno, además de ser activos estrogénicamente, pueden formar aductos con el ADN y dañarlo. Aunque se ha demostrado en modelos animales (47), la formación de aductos relacionados con tamoxifeno en el ADN de los tejidos endometriales ocurre con una frecuencia muy baja, y las mutaciones presentes son indistinguibles de las presentes en pacientes con tamoxifeno *naïve* (48).
2. *Efectos estrogénicos.* Tamoxifeno se comporta como agonista del receptor estrogénico en el endometrio. A diferencia de lo que ocurre en las células mamarias, en las células endometriales recluta coactivadores del receptor estrogénico (SRC-1, AIB1 y CBP) (49), regulando, además, la expresión del receptor estrogénico (50). No obstante, el 60% de las pacientes con tamoxifeno son receptor estrogénico subtipo alfa negativo en endometrio frente al 26,2% de las no tratadas (43), probablemente en relación al aumento de otras subunidades, como la ER- $\alpha 36$ , que media la activación de las vías MAPK y AKT, mediadoras del crecimiento celular (51).
3. *Efecto sobre genes driver de carcinoma endometrial esporádico.* Mutaciones en PTEN (35-50% en carcinoma endometrio tipo 1), inestabilidad de microsatélites y mutaciones en p53, beta-catenina o KRAS (52) son las más frecuentemente asociadas al cáncer de endometrio esporádico. En pacientes expuestas a tamoxifeno, la tasa de mutaciones en estos genes fue similar a la de las pacientes con carcinoma de endometrio esporádico (53). Con estos datos, parece que tamoxifeno promueve el desarrollo tumoral a través de modificaciones no genómicas, aunque podría suponer una ventaja en aquellos tumores ya mutados si tenemos en cuenta modificaciones epigenéticas y la vía estrogénica.
4. *Modulación vías moleculares.* Las vías MAPK, c-Myc y la relacionada con IGF1 están elevadas tras la exposición a tamoxifeno, además de objeti-



varse un aumento de marcadores de proliferación como pRb, ciclina D, ciclina E, ciclina A y CDK 2 (54). Por otra parte, promueve la remodelación del citoesqueleto y la migración celular, así como la expresión de quinasa de adhesión focal, la fosforilación de ERK y Src (55), todo ello dependiente de receptor de estrógeno. También la vía mTOR parece estar activada en estos tumores (56). Everolimus puede controlar la proliferación hiperplásica de las células endometriales en alguna experiencia (57). Todas estas alteraciones derivan en modificaciones del comportamiento celular y del estroma circundante, lo que promueve la tumorigénesis.

#### AGENTES DIANA

La medicina personalizada, gracias a los avances de las técnicas de biología molecular, ha revolucionado el campo del tratamiento oncológico. La detección de dianas terapéuticas en diversos subtipos tumorales (por ejemplo, EGFR en cáncer de pulmón o BRAF en melanoma) ha permitido seleccionar pacientes con potencial beneficio de abordajes terapéuticos específicos con mejores resultados tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de progresión con respecto al abordaje quimioterápico convencional.

No obstante, entre los efectos deletéreos de estos agentes, también se encuentra el surgimiento de segundas neoplasias. Los inhibidores de BRAF en melanoma y los inhibidores del PARP en cáncer de ovario son dos claros ejemplos.

#### INHIBIDORES DE LA VÍA BRAF/MEK

En el melanoma cutáneo, el gen *BRAF* se halla mutado hasta en el 50% de los pacientes. La mutación más frecuente es la V600E, presente en el 74-90% de los casos. Estas mutaciones oncogénicas del gen generan la activación constitutiva de la vía RAF-MEK-ERK, relacionada con los procesos de proliferación celular (58).

Los inhibidores de BRAF de clase I (activos frente a la forma activada de las quinasa de la vía), cuyo primer exponente fue vemurafenib y al que han seguido fármacos como dabrafenib y encorafenib, supusieron una revolución en el tratamiento de los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica BRAF mutados; mejorando claramente los resultados obtenidos con la quimioterapia clásica (dacarbazina, fotemustina...) con un perfil de toxicidad diferente y, a priori, con mejor tolerabilidad.

Uno de los efectos secundarios más relevantes del tratamiento con inhibidores de BRAF en monoterapia es la toxicidad cutánea, con una amplia variedad de lesiones, que van desde la fotosensibilidad hasta los carcinomas

escamosos, pasando por queratosis verrucosa, hiperqueratosis plantar, paniculitis, enfermedad de Grover o cambios en los folículos pilosos.

Los carcinomas escamosos bien diferenciados y queratoacantomas son las neoplasias más frecuentemente asociadas a la monoterapia con inhibidores de BRAF. Son más incidentes con vemurafenib (4-31%) que con dabrafenib (6-11%), con una mediana de tiempo hasta la aparición de 8 semanas (59,60). Con respecto a los carcinomas escamosos derivados de la exposición solar, los secundarios a estas terapias se presentan como carcinomas bien diferenciados sobre pápulas crateriformes hiperqueratósicas, mutaciones de HRAS y con signos de elastosis solar. No se han descrito metástasis secundarias a estos tumores inducidos, y la resección simple suele ser suficiente.

La incidencia de estos tumores en los tratamientos de combinación de inhibidores de BRAF con inhibidores de MEK es mucho menor que la referida en la monoterapia: del 3% para carcinoma escamoso y del 1% para queratoacantoma con vemurafenib + cobimetinib (11% y 8% vemurafenib monoterapia, respectivamente) (61).

La activación paradójica de la vía de las MAPK en la que está implicado BRAF es la hipótesis etiológica de los tumores cutáneos secundarios a inhibidores de BRAF más comúnmente aceptada. Aunque existen dos teorías de cómo se produce esta activación (62,63), ambas coinciden en que la heterodimerización y la homodimerización de los isotipos de RAF conllevarían la activación de MEK vía RAF1. Así, la activación de las proteínas de Ras aumentaría la señalización de proliferación a través de la vía MAPK. Esta activación puede ocurrir a cualquier nivel antes de la fosforilación de RAF.

Diversos estudios han reportado mutaciones en genes de proteínas de Ras en un 30-70% de los carcinomas escamosos cutáneos secundarios, de las que las más frecuentes son HRAS Gln61Leu y KRAS Gly12Asp (64). Todo ello justificaría por qué la combinación de inhibidor de BRAF y MEK genera hiperplasias, pero no carcinomas escamosos, ya que los efectos de la activación paradójica de RAF en las células no tumorales quedarían bloqueados al inhibir la vía más abajo en MEK.

Además de los carcinomas escamosos de piel, se han reportado otras segundas neoplasias derivadas de estos tratamientos: leucemias con mutación de Ras, recurrencias de tumores colorrectales con mutación de Ras y lesiones pigmentadas tipo melanoma. Todas estas se han atribuido también a la activación paradójica de la vía Ras en las células no tumorales (65).

Con respecto a la aparición de segundos melanomas cutáneos, Zimmer y cols. reportaron una serie de 19 pacientes tratados con inhibidores de BRAF que presentaron hasta 22 lesiones melanocíticas en las primeras semanas de tratamiento, de las que 12 resultaron en nuevos tumores tipo melanoma, todos ellos *BRAF wild type*. No obstante, el riesgo de presentar estas lesiones tipo

melanoma es 10 veces menor que el de presentar carcinoma escamoso cutáneo o queratoacantoma. La activación paradójica de la vía MAPK, PI3K/AKT y el aumento de expresión de ciclina D1 en las lesiones melanocíticas se ha postulado como mecanismo de aparición de estas lesiones (66).

#### INHIBIDORES DE PARP

Las células del organismo, incluidas las tumorales, presentan diversos mecanismos de reparación del ADN. Dos de los más importantes son: los mecanismos de reparación de la recombinación homóloga (entre ellos, BRCA1 y BRCA2), que reparan los daños de doble cadena de ADN, y los mecanismos mediados por la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que reparan los daños producidos en una de las hebras del ADN. Es en aquellos pacientes con alteración de los mecanismos de recombinación homóloga mediados por BRCA en los que los inhibidores de la enzima PARP contribuirían a mantener las alteraciones deletéreas en las células afectas, que entrarían en fenómenos de apoptosis (67).

Dado este mecanismo de acción, es lógico pensar que la inhibición de PARP afecta también a las células sin alteración de BRCA, por lo que, aunque los daños en la doble cadena de ADN pudieran repararse, al bloquear PARP perpetuaríamos las mutaciones de cadena simple de ADN, lo que podría ser mutagénico y favorecer la aparición de segundas neoplasias tipo síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda.

Son tres los fármacos comercializados hasta la fecha en cáncer de ovario sensible a platino como terapia de mantenimiento: olaparib, niraparib y rucaparib. En los tres casos, en los ensayos pivotaes y en los previos de desarrollo, se han descrito la aparición de segundas neoplasias.

Con olaparib, el 0,73% (21/2886) de pacientes tratadas y el 0,4% (2/550) de pacientes del grupo placebo presentaron síndrome mielodisplásico y/o leucemia mieloide aguda. En las pacientes BRCA mutadas en línea germinal (gBRCAmut), la incidencia acumulada fue del 1,1% (6/546) con olaparib frente al 0,6% del brazo control. El periodo de latencia osciló entre menos de 6 meses a más de 2 años (68).

Con niraparib, en el ensayo pivotal ENGOTOV16, la incidencia de SMD/LMA en el grupo de niraparib (1,4 %) fue similar a la del grupo placebo (1,1 %). En el total de los ensayos, 7 casos en 751 pacientes tratadas (0,9 %). El periodo de latencia varió entre un mes y más de 2 años (69).

#### RADIOTERAPIA

Los efectos deletéreos de la radioterapia con respecto a la generación de segundas neoplasias son conocidos

desde los años cuarenta del siglo pasado tras los acontecimientos de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki. El riesgo relativo de leucemia inducida fue hasta 70 veces mayor en los niños menores de 10 años expuestos, con un pico a los 6-8 años de la exposición (70). También se objetivó un aumento de las neoplasias sólidas, con un aumento del riesgo del 8%/Gy (71).

En base al estudio de los afectados en estos acontecimientos, Cahan describió en 1948 los criterios diagnósticos de sarcomas radioinducidos (72). Estos criterios se actualizaron para el diagnóstico de neoplasias radioinducidas:

1. La neoplasia ha de surgir en el campo de radiación.
2. El periodo de latencia entre el tratamiento y la aparición de la neoplasia ha de ser suficiente, preferiblemente de al menos 4 años.
3. La histología de la nueva neoplasia ha de ser diferente a la del tumor original, confirmado mediante biopsia.
4. La estructura anatómica sobre la que surge la nueva neoplasia ha de ser normal antes del inicio de tratamiento.

El mecanismo de acción de la radioterapia se basa en la generación de roturas monocatenarias y bicatenarias en la doble hebra de ADN. Las alteraciones monocatenarias pueden transformarse en bicatenarias durante la replicación celular. Estas roturas de doble cadena conllevan mutaciones génicas y la consecuente transformación maligna de la célula irradiada. Si a esto se le asocia la alteración de los mecanismos de reparación de recombinación homóloga, el riesgo de segundas neoplasias radioinducidas es mayor (73).

La etiopatogenia de las segundas neoplasias relacionadas con los tratamientos radioterápicos es muy variada, y en no pocas ocasiones las relaciones causales están sesgadas por la concomitancia de administración de quimioterapia de forma concomitante o secuencial.

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la radioterapia, existen dos conceptos básicos a la hora de valorar el riesgo de segundas neoplasias: la dosis recibida y el efecto *bystander*.

La relación entre la dosis administrada y el riesgo de neoplasias ha sido bien descrita a dosis bajas (1,5-2 Gy) para leucemias (exceso de riesgo por Gy de 2,65) y a dosis altas (hasta 5 Gy) para tumores sólidos (exceso riesgo por Gy de 0,65) (74).

Esto se debe a que la muerte celular ocurre a dosis altas de radioterapia, mientras que, a dosis bajas, acumulan alteraciones altamente mutagénicas que pueden no inducir apoptosis, acumularse y generar neoplasias. No obstante, algunas experiencias muestran que el riesgo de segundas neoplasias tiende a aumentar con la dosis administrada (75). Se ha postulado que esto se debe a la acelerada repoblación celular durante y tras el fraccionamiento de altas dosis, lo que contrarrestaría el efecto deletéreo celular de la radioterapia a altas dosis.

El efecto *bystander* consiste en la transformación maligna de tejidos no afectados directamente por el campo de radiación. Se postula que los efectos de la radiación sobre las células del campo generarían procesos inflamatorios sistémicos que provocarían cambios mutagénicos progresivos en células sanas no tratadas. Esto justificaría la aparición de segundas neoplasias fuera del campo de radiación (76).

Otros factores que influyen en el aumento del riesgo de segundas neoplasias inducidas por radiación son:

1. *Edad*. La exposición a la radiación a edades tempranas (niños y adultos jóvenes) aumenta el riesgo de neoplasias radioinducidas respecto a los pacientes de edad más avanzada (77).
2. *Sexo*. Se ha descrito una mayor incidencia de tumores radioinducidos en mujeres que en hombres. De hecho, por cada Gy recibido, el riesgo de tumores sólidos se incrementa un 35% (IC 90%, 28-43%) en varones y un 58% (IC 90%, 43-69%) en mujeres (78).
3. *Tiempo transcurrido desde la exposición*. El tiempo de latencia para las leucemias radioinducidas es de 5-10 años, mientras que para los tumores sólidos es de 10-60 años (78).
4. *Técnica de radioterapia*. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se ha relacionado con un aumento del riesgo de segundas neoplasias respecto otras técnicas. En la IMRT, una cantidad mayor de tejido normal sano está expuesto a dosis bajas de radiación en cada sesión, lo que deriva en una mayor dosis integral recibida por estos tejidos (77). Otra de las técnicas en boga, la radioterapia guiada por imagen (IGRT), también se ha asociado al aumento del riesgo de segundas neoplasias, puesto que, durante la calibración, los tejidos sanos pueden recibir dosis de hasta 100 mGy por sesión, lo que incrementa el riesgo a largo plazo (79).
5. *Tipo de radiación*. Se han descrito menores tasas de neoplasias radioinducidas con terapia de protones que con terapia de fotones (5,2% frente a 7,5%). Esto se relaciona con que la dosis depositada por los protones está más localizada, lo que da lugar a un pico de Bragg en la región, mientras que la pérdida de energía de los fotones es exponencial (80). En un estudio retrospectivo de radioterapia en retinoblastoma, con una mediana de seguimiento amplia en dos grupos con protones y fotones, se observó una incidencia acumulada de segundas neoplasias radioinducidas a 10 años significativamente mayor en los pacientes tratados con fotones (0 frente a 14%;  $p = 0,015$ ) (81).

Por último, no debemos olvidar que tanto factores de predisposición genética como factores de exposición ambiental y de estilo de vida parecen también influir en el aumento del riesgo de segundas neoplasias, tanto secundarias a radioterapia como a tratamientos sistémicos.

## SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA A SEGUNDAS NEOPLASIAS

A pesar de conocerse el papel de la radiación y de la quimioterapia en el desarrollo de segundas neoplasias, hay una gran variación del riesgo entre individuos, lo que sugiere que hay factores de predisposición genética. Sin embargo, la multiplicidad de cánceres que pueden producirse inducidos por tratamiento y la ausencia de grupos de control hacen difícil identificar los alelos implicados (82). Algunas de estas alteraciones genéticas también pueden servir para el diagnóstico de la asociación. Así, por ejemplo, las alteraciones del gen *KMT2A* en 11q23 están asociados a la mielodisplasia o leucemia aguda tras inhibidores de topoisomerasa (8).

Las alteraciones genéticas que se asocian a riesgo de cáncer hereditario monogénico, como Li Fraumeni, retinoblastoma, neurofibromatosis, síndrome de Gorlin, tumor de Wilms y ataxia telangiectasia, modifican el riesgo de presentar una segunda neoplasia inducida por el tratamiento aumentándolo, ya que muchos de estos genes están implicados en mediar la respuesta al daño en el ADN por agentes genotóxicos, como la quimioterapia o la radioterapia (1). A parte de estas enfermedades monogénicas, la evidencia sugiere que, para todos los demás casos, la contribución genética se hace con múltiples genes de alta frecuencia y poca penetración que se implican en la disponibilidad de fármaco y en la respuesta de ADN al daño genotóxico.

Diferentes genes implicados en el metabolismo de los fármacos genotóxicos han sido implicados en el aumento de riesgo a desarrollar neoplasias secundarias; entre ellos, tenemos el gen de la glutatión *S-transferasa* (*GST*), cuyos polimorfismos se han asociado a un incremento de riesgo de leucemia aguda, y los genes implicados en la reparación del ADN como *MLH1* (83).

## RIESGO DE NEOPLASIAS SECUNDARIAS EN PRIMARIOS SELECCIONADOS

Algunas neoplasias que se tratan fundamentalmente con tratamientos combinados se han asociado con más frecuencia al desarrollo de tumores inducidos por el tratamiento. Entre ellas están el linfoma, el cáncer de mama y los carcinomas testiculares.

### LINFOMA Y ENFERMEDAD DE HODGKIN

La enfermedad de Hodgkin es posiblemente una de las más estudiadas desde el punto de vista del desarrollo de segundas neoplasias. Se estimaba que los supervivientes a esta enfermedad tienen un riesgo entre 2 y 18 veces superior de desarrollar una neoplasia que la población general (84). Los tumores más frecuentemente descritos en esta población son el cáncer de mama, los tumores

gastrointestinales y el cáncer de pulmón, con unos riesgos relativos de 6,1 (el de mama), 6,7 (el pulmón), 1,8 (el anorrectal) y 9,5 (el gástrico).

Después de los reportes iniciales, ha variado tanto la técnica de radiación como la dosis administrada, por lo que a partir del año 2000 los modelos observan una disminución del riesgo de desarrollo de segundas neoplasias (85).

En el caso de los linfomas, el riesgo es menor que en la enfermedad de Hodgkin y parece existir también una asociación con la alteración del sistema inmune, ya que se observan neoplasias como el melanoma, el sarcoma de Kaposi, las leucemias, el pulmón y la cavidad oral, preferentemente.

#### CÁNCER DE MAMA

En este caso, el mayor aumento de riesgo documentado es el de cáncer de mama contralateral, con un riesgo entre 2 y 5 veces superior a la población sana (86). Este riesgo de desarrollo de segunda neoplasia mamaria parece estar relacionado con la edad en el momento de la radioterapia. El mayor riesgo es para las mujeres que reciben la radioterapia antes de los 45 años.

Hay otros tumores que se han relacionado con el cáncer de mama, como el de pulmón, el de esófago, el sarcoma y los tumores ginecológicos. En los tres primeros parece estar claro el papel de la radioterapia administrada (87,88). En el caso del carcinoma endometrial parece que hay una asociación con el tamoxifeno que, además, provocaría una enfermedad más agresiva de lo habitual (46).

#### CARCINOMA TESTICULAR

En los supervivientes de carcinoma testicular se ha documentado un exceso de riesgo de desarrollo de neoplasias sólidas, cáncer testicular contralateral y leucemia (89).

La leucemogénesis se ha relacionado con los inhibidores de la topoisomerasa, especialmente el etopósido y su dosis. El riesgo acumulado es de 0,5% para dosis totales menores de 2000 mg y de 2% para dosis totales mayores de 2000 mg (90). Al igual que ocurre en la enfermedad de Hodgkin, la limitación de uso de radioterapia en el caso de seminomas y el mayor uso de carboplatino a dosis bajas pueden tener un efecto en la futura reducción del riesgo de desarrollo de neoplasias secundarias.

#### CORRESPONDENCIA:

Alfonso Berrocal  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital General Universitario de Valencia  
Avda. de las Tres Cruces, 3  
46006 Valencia  
e-mail: berrocal.alf@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Travis LB, Demark Wahnefried W, Allan JM, et al. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nature reviews Clinical oncology* 2013;10(5):289-301.
2. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220-41.
3. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interac* 2010;184(1-2):16-20.
4. Saffhill R, Hall JA. The incorporation of O6-methyldeoxyguanosine monophosphate and O4-methyldeoxythymidine monophosphate into polynucleotide templates leads to errors during subsequent in vitro ADN synthesis. *Chem Biol Interac* 1985;56(2-3):363-70.
5. Horsfall MJ, Gordon AJE, Burns PA, et al. Mutational specificity of alkylating agents and the influence of ADN repair. *Environ Mol Mutagen* 1990;15(2):107-22.
6. Drabløs F, Feyzi E, Aas PA, et al. Alkylation damage in ADN and RNA-repair mechanisms and medical significance. *DNA repair* 2004;3(11):1389-407.
7. Margison GP, Santibañez-Koref MF. O6-alkylguanine-ADN alkyltransferase: role in carcinogenesis and chemotherapy. *BioEssays* 2002;24(3):255-66.
8. Allan JM, Travis LB. Mechanisms of therapy-related carcinogenesis. *Nature reviews Cancer* 2005;5(12):943-55.
9. Gerson SL, Phillips W, Kastan M, et al. Human CD34+ hematopoietic progenitors have low, cytokine-unresponsive O6-alkylguanine-ADN alkyltransferase and are sensitive to O6-benzylguanine plus BCNU. *Blood* 1996;88(5):1649-55.
10. Kaina B, Christmann M, Naumann S, et al. MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents. *ADN Repair* 2007;6(8):1079-99.
11. Richardson C, Jasin M. Frequent chromosomal translocations induced by ADN double-strand breaks. *Nature* 2000;405(6787):697-700.
12. Helleday T, Petermann E, Lundin C, et al. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 2008;8(3):193-204.
13. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, et al. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 1995;86(9):3542-52.
14. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 2007;92(10):1389-98.
15. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(7):524-30.
16. Henderson TO, Rajaraman P, Stovall M, et al. Risk factors associated with secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):224-30.
17. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R, et al. Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1610-8.
18. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2552-8.
19. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999;340(5):351-7.
20. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1165-71.
21. Liang F, Zhang S, Xue H, et al. Risk of second primary cancers in cancer patients treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *BMC Cancer* 2017;17(1):871.

22. Nitiss JL. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2009;9(5):338-50.
23. Dissing M, Le Beau MM, Pedersen-Bjergaard J. Inversion of chromosome 16 and uncommon rearrangements of the CBFβ and MYH11 genes in therapy-related acute myeloid leukemia: rare events related to DNA-topoisomerase II inhibitors? *J Clin Oncol* 1998;16(5):1890-6.
24. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, et al. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet (London)* 1991;338(8763):359-63.
25. Felix CA, Kolaris CP, Osheroff N. Topoisomerase II and the etiology of chromosomal translocations. *DNA Repair* 2006;5(9-10):1093-108.
26. Cowell IG, Sondka Z, Smith K, et al. Model for MLL translocations in therapy-related leukemia involving topoisomerase IIβ-mediated DNA strand breaks and gene proximity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(23):8989-94.
27. Waters TR, Swann PF. Cytotoxic mechanism of 6-thioguanine: hMutSα, the human mismatch binding heterodimer, binds to DNA containing S6-methylthioguanine. *Biochemistry* 1997;36(9):2501-6.
28. Offman J, Opelz G, Doehler B, et al. Defective ADN mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* 2004;104(3):822-8.
29. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113(16):3673-8.
30. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3878-84.
31. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003;101(10):3862-7.
32. Touw IP, Bontenbal M. Granulocyte colony-stimulating factor: key (f)actor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy? *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):183-6.
33. Trumpp A, Essers M, Wilson A. Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol* 2010;10(3):201-9.
34. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):196-205.
35. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2914-24.
36. Rossi AC, Mark TM, Jayabalan D, et al. Incidence of second primary malignancies (SPM) after 6-years follow-up of continuous lenalidomide in first-line treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl. 15):8008.
37. Palumbo A, Delforge M, Catalano J, et al. A Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Lenalidomide Combined with Melphalan and Prednisone In Patients ≥ 65 Years with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Continuous Use of Lenalidomide Vs Fixed-Duration Regimens. *Blood* 2010;116(21):622.
38. Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119(12):2764-7.
39. Kotchetkov R, Masih-Khan E, Chu CM, et al. Secondary primary malignancies during the lenalidomide-dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Cancer Medicine* 2017;6(1):3-11.
40. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371-88.
41. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet (London)* 1999;353(9169):1993-2000.
42. Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries. *BCR* 2012;14(3):R91.
43. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet (London)* 2000;356(9233):881-7.
44. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(5):375-84.
45. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London)* 2011;378(9793):771-84.
46. Bland AE, Calingaert B, Secord AA, et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecologic Oncology* 2009;112(1):150-4.
47. Vancutsem PM, Lazarus P, Williams GM. Frequent and specific mutations of the rat p53 gene in hepatocarcinomas induced by tamoxifen. *Cancer Research* 1994;54(14):3864-7.
48. Carmichael PL, Sardar S, Crooks N, et al. Lack of evidence from HPLC 32P-post-labelling for tamoxifen-ADN adducts in the human endometrium. *Carcinogenesis* 1999;20(2):339-42.
49. Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science (New York)* 2002;295(5564):2465-8.
50. Elkas J, Armstrong A, Pohl J, et al. Modulation of endometrial steroid receptors and growth regulatory genes by tamoxifen. *Obstetrics and Gynecology* 2000;95(5):697-703.
51. Lin SL, Yan LY, Zhang XT, et al. ER-α36, a variant of ER-α, promotes tamoxifen agonist action in endometrial cancer cells via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. *PloS one* 2010;5(2):e9013.
52. Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X, et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene* 2013;32(4):403-13.
53. Holtz D, Ramondetta LM, Burke TW, et al. PTEN expression in tamoxifen-associated endometrial cancers. *Anticancer Research* 2002;22(5):2945-8.
54. Zhang H, McElrath T, Tong W, et al. The molecular basis of tamoxifen induction of mouse uterine epithelial cell proliferation. *J Endocrinol* 2005;184(1):129-40.
55. Acconcia F, Barnes CJ, Kumar R. Estrogen and tamoxifen induce cytoskeletal remodeling and migration in endometrial cancer cells. *J Endocrinol* 2006;147(3):1203-12.
56. Tergas AI, Buell-Gutbrod R, Gwin K, et al. Clinico-pathologic comparison of type II endometrial cancers based on tamoxifen exposure. *Gynecologic Oncology* 2012;127(2):316-20.
57. Erdemoglu E, Guney M, Take G, et al. RAD001 (Everolimus) Can prevent tamoxifen-related endometrial and stromal hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(3):375-9.
58. Pollock PM, Meltzer PS. A genome-based strategy uncovers frequent BRAF mutations in melanoma. *Cancer Cell* 2002;2(1):5-7.
59. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England J Med* 2011;364(26):2507-16.
60. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1087-95.
61. Ribas A, González R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(-V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncology* 2014;15(9):954-65.

62. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140(2):209-21.
63. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 2010;464(7287):431-5.
64. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *New Engl J Med* 2012;366(3):207-15.
65. Gibney GT, Messina JL, Fedorenko IV, et al. Paradoxical oncogenesis—the long-term effects of BRAF inhibition in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(7):390-9.
66. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2375-83.
67. Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality—a new direction in cancer-drug development. *New Engl J Med* 2009;361(2):189-91.
68. Korach J, Turner S, Milenkova T, et al. Incidence of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in patients (pts) with a germline (g) BRCA mutation (m) and platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) receiving maintenance olaparib in SOLO2: Impact of prior lines of platinum therapy. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 15):5548.
69. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New Engl J Med* 2016;375(22):2154-64.
70. Ozasa K. Epidemiological research on radiation-induced cancer in atomic bomb survivors. *J Radiat Res* 2016;57(Suppl. 1):i112-i7.
71. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol* 2003;56(1):83-8.
72. Cahan WG, Woodard HQ, et al. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer* 1948;1(1):3-29.
73. Mullenders L, Atkinson M, Paretzke H, Sabatier L, Bouffler S. Assessing cancer risks of low-dose radiation. *Nature Rev Cancer* 2009;9(8):596-604.
74. Li CI, Nishi N, McDougall JA, et al. Relationship between radiation exposure and risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. *Cancer Research* 2010;70(18):7187-98.
75. Sachs RK, Brenner DJ. Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(37):13040-5.
76. Prise KM, O'Sullivan JM. Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy. *Nature Rev Cancer* 2009;9(5):351-60.
77. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol* 2006;65(1):1-7.
78. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiation Research* 2007;168(1):1-64.
79. Newhauser WD, Durante M. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2011;11(6):438-48.
80. Chung CS, Yock TI, Nelson K, et al. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol* 2013;87(1):46-52.
81. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 2014;120(1):126-33.
82. Bhatia S. Genetic variation as a modifier of association between therapeutic exposure and subsequent malignant neoplasms in cancer survivors. *Cancer* 2015;121(5):648-63.
83. Wood ME, Vogel V, Ng A, et al. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3734-45.
84. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1489-97.
85. Murray L, Sethugavalan B, Robertshaw H, et al. Involved Node, Site, Field and Residual Volume Radiotherapy for Lymphoma: A Comparison of Organ at Risk Dosimetry and Second Malignancy Risks. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27(7):401-10.
86. Langballe R, Mellekjaer L, Malone KE, et al. Systemic therapy for breast cancer and risk of subsequent contralateral breast cancer in the WECARE Study. *BCR* 2016;18(1):65.
87. Grantzau T, Thomsen MS, Vaeth M, et al. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2014;111(3):366-73.
88. Mery CM, George S, Bertagnolli MM, et al. Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer: sustained risk and poor survival. *Cancer* 2009;115(18):4055-63.
89. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1354-65.
90. Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, et al. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer* 1999;83(6):860-3.