

## Bibliografía

1. M. Bernal, G. J. Gómez, F. J. Gómez, M. Fraj, A. Royo. Cambios recientes en la incidencia y mortalidad del cáncer en España. *Oncología*, 2006; 29 (3):107-113.
2. Capocaccia R, Gatta G, Roazzi P, Carrani E, Santaquilani M, De Angelis R, Tavilla A; EUROCARE Working Group. The EUROCARE-3 database: methodology of data collection, standardisation, quality control and statistical analysis. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 5: v14-27.
3. Sanz J. *Oncología Médica y Cuidados Paliativos. Estudio de Campo. Ponencia VIII Congreso de SEOM, Valencia 2002*; pp121.
4. Camps Herrero C, Blasco Cordellat A, Berrocal Jaime A. Cuidados Continuos (Terapia de soporte y cuidados paliativos). En: Camps Herrero C, Carulla Torrent J, Casas Fdez. de Tejerina AM, González Barón M, Sanz-Ortiz J, Valentín V (eds). *Manual SEOM de Cuidados Continuos, Madrid 2005*, pp 35-44.
5. American Society of Clinical Oncology. Cancer care during last phase of life. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1986-1996.
6. *Medical Oncology; en: Consultant physicians working with patients: the duties, responsibilities and practice of physicians in general medicine and the specialties. (3ª ed).* Royal College of Physicians, Londres 2005; 201-9.
7. ASCO-ESMO consensus statement on quality cancer care. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20; 24 (21): 3498-9.
8. Blazeby JM, Wilson I, Metcalfe C, Nicklin J, English R, Donovan JL. Analysis of clinical decision-making in multi-disciplinary cancer teams. *Ann Oncol*. 2006 Mar;17 (3): 457-60.
9. Mileszkin I, Zalcberg J. The multidisciplinary management of patients with cancer. *Ann Oncol*. 2006 Aug;17 (8):1337-8.
10. Valentín Maganto V, Pérez Cayuela P, Valentín Moreno M. Importancia de la oncología en atención primaria. En: Valentín V. *Oncología en atención primaria. Madrid. Nova Sidonia 2003*; 3-12.



## Capítulo 2

# Agentes Antineoplásicos: Dosis, Indicaciones y Efectos Secundarios

Ana M<sup>ª</sup> Casas Fernández de Tejerina  
Jesús Corral Jaime  
Begoña Pérez Valderrama

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las neoplasias malignas se sustenta básicamente en tres pilares: la cirugía, único tratamiento curativo para tumores sólidos; la radioterapia, que se dirige al control locorregional del tumor y, finalmente, la quimioterapia, cuya finalidad es el control de la enfermedad diseminada y puede ser opción de tratamiento curativo en caso de neoplasias hematológicas y tumores sólidos de estirpe germinal.

Los agentes antineoplásicos se clasifican de diversas maneras:

Según su dependencia del ciclo celular.

Según su origen.

Según su mecanismo de acción (la más usada).

Presentamos los agentes antineoplásicos más empleados en la práctica clínica clasificados según su mecanismo de acción, así como las dosis más usadas y los efectos secundarios más comunes. Asimismo incluimos terapia hormonal y nuevas drogas (anticuerpos monoclonales, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del proteasoma y agentes moduladores de la respuesta biológica).

La toxicidad más importante de los agentes alquilantes es la hematológica. Es limitante de dosis aunque es variable según el agente. También producen mucositis, sobre todo a dosis altas y tienen toxicidad gonadal ya que disminuyen el número de células germinales. Son teratogénicos si se administran en el primer trimestre del embarazo y causantes de alopecia y amenorrea.

Dentro de este grupo se incluyen los derivados del platino destacando en cada uno de ellos toxicidades relevantes: nefrotoxicidad, ototoxicidad, neurotoxicidad y emesis en caso de Cisplatino; mielosupresión en caso de Carboplatino y neurotoxicidad con Oxaliplatino.

Los antimetabolitos son, en general, bien tolerados, aunque no exentos de toxicidad. Las más comunes, aunque en grado leve, son la mielotoxicidad, la mucositis y la diarrea.

Los antibióticos antitumorales producen sobre todo mielosupresión que limita su dosis, además de alopecia, toxicidad gastrointestinal y efecto vesican-

te. Especial mención merece la cardiotoxicidad, que es dosis acumulativa y requiere monitorización de la función cardiaca con monitorización de la fracción de eyección ventricular (FEVI).

Los agentes del huso mitótico son principalmente neurotóxicos, sobre todo la vincristina, dando origen a un cuadro característico de polineuropatía periférica sensitivomotora y autonómica, con preservación de pares craneales. Del mismo modo causan mielosupresión, diarrea, mucositis y tienen efecto vesicante. Dentro de este grupo se hallan los taxanos, que producen neutropenia y fenómenos de hipersensibilidad de tipo anafilactoide como toxicidades más relevantes.

Por último, los inhibidores de la topoisomerasa son principalmente responsables de toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) y mielotoxicidad, según se administren de manera trisemanal o semanal respectivamente

CUADRO 1.

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS	
CLASIFICACIÓN SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN	
<b>1. AGENTES ALQUILANTES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carmustine</li> <li>• Ciclofosfamida</li> <li>• Carbolatino</li> <li>• Cis Platino</li> <li>• Dacarbazina</li> <li>• Estramustina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estreptoizotocina</li> <li>• Ifosfamida</li> <li>• Melfalan</li> <li>• Oxaliplatino</li> <li>• Procarbazona</li> <li>• Temozolamida</li> </ul>
<b>2. ANTIMETABOLITOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabina</li> <li>• Citarabina</li> <li>• Fludarabina</li> <li>• Fluorouracilo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabina</li> <li>• Methotrexate</li> <li>• Tegafur</li> </ul>
<b>3. ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bleomicina</li> <li>• Daclínomicina</li> <li>• Doxorubicina</li> <li>• Doxorubicina liposomal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epirubicina</li> <li>• Mitomicina C</li> <li>• Mitoxantrone</li> </ul>
<b>4. AGENTES DEL HUSO MITOCONDRIAL</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Docetaxel</li> <li>• Vinblastina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vincristina</li> <li>• Vindesina</li> <li>• Vinorelbina</li> </ul>
<b>5. INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irinotecan</li> <li>• Topotecan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etopósido</li> <li>• Tenipósido</li> </ul>

## 1. AGENTES ALQUILANTES

Su objetivo principal es el ADN. Son citotóxicos, mutagénicos y carcinogénicos. Para la mayoría, el mecanismo primario de acción es la unión cruzada con los haces de ADN. Son específicos del ciclo celular pero no son específicos de fase.

### **CARMUSTINE - BCNU -**

Indicaciones: Tumores cerebrales (glioblastoma multiforme, meduloblastoma, astrocitoma y ependimoma), Enfermedad de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin y Mieloma múltiple.

Dosificación: Actualmente se utiliza Carmustine en formato "wafer" con poli-feprosan 20 e implante de carmustine. Tras la neurocirugía se pueden colocar hasta 8 wafers en el lecho tumoral (suelo y paredes de la cavidad) y proceder después con radioterapia.

Clásicamente Carmustine se ha utilizado en dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>/ iv cada 6 semanas, dividiendo a veces la dosis en 2 días. Debe ajustarse la dosis en ciclos sucesivos conforme a la respuesta clínica y hematológica.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la aplasia medular. A diferencia de otros agentes antineoplásicos, es una toxicidad retrasada y acumulativa, ocurriendo el período nadir a las 4-6 semanas del tratamiento y pudiendo persistir de 1 a 3 semanas.

Otras toxicidades no limitantes de dosis son: gastrointestinal (náuseas y vómitos), reacciones de hipersensibilidad, hepatobiliares (hepatotoxicidad reversible con aumento de las cifras de transaminasas, enfermedad veno-oclusiva hepática), sexuales (esterilidad, ginecomastia), otras (fibrosis pulmonar e insuficiencia renal, con dosis acumuladas >1400 mg/m<sup>2</sup>).

### **CICLOFOSFAMIDA**

Indicaciones: Cáncer de mama, Enfermedad de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, Leucemia linfocítica crónica, Cáncer de ovario, Mieloma múltiple, Leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica, Cáncer de endometrio, Cáncer de pulmón (microcítico y no microcítico), Sarcomas (rhabdomyosarcoma, sarcoma osteogénico y sarcoma de Ewing), Cáncer de endometrio, Cáncer de estómago, Cáncer de próstata, Neuroblastoma, Retinoblastoma, Tumor de Wilms y Micosis fungoide.

Dosificación: 1-5 mg/Kg/día v.o. durante 14 días cada 28 días o 10-15 mg/Kg iv cada 7-10 días (también es posible 3-5 mg/Kg iv dos veces por semana).

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (sobre todo leucopenia y trombocitopenia), náuseas y vómitos, cistitis hemorrágica y neumonía intersticial aguda.

Otras toxicidades no limitantes de dosis son las reacciones de hipersensibilidad y dermatológicas (alopecia, hiperpigmentación y rash cutáneo), esterilidad, cardiotoxicidad (si se emplean dosis altas), segundas neoplasias (de estirpe hematológica y cáncer vesical si cistitis hemorrágica), SIADH.

### **CARBOPLATINO**

Indicaciones: Cáncer de ovario, Tumores germinales, Cáncer de cabeza y cuello, Carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico), Carcinoma de vejiga, Cáncer de endometrio, Leucemia aguda refractaria y resistente, Rbdomiosarcoma, Cáncer urotelial, Cáncer de tiemo.

Dosificación: variable en función del área bajo la curva (AUC) y la tasa de filtrado glomerular (TFG) siguiendo la fórmula de Calvert.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión. Otras toxicidades no limitantes de dosis son: náuseas y vómitos, toxicidad renal, neuropatía periférica, elevación media y transitoria de enzimas hepáticos (sobre todo fosfatasas alcalinas y transaminasas), reacciones de hipersensibilidad, impotencia y esterilidad, alopecia.

### **CISPLATINO**

Indicaciones: Cáncer de ovario, Cáncer testicular, Cáncer de vejiga, Cáncer de cabeza y cuello, Cáncer de esófago, Cáncer de estómago, Cáncer de pulmón (microcítico y no microcítico), Linfoma no Hodgkin, Neoplasias trofoblásticas, Retinoblastoma, Osteosarcoma, Cáncer colorrectal y anal, Cáncer de endometrio, Cáncer de mama, Cáncer de páncreas, Cáncer de hígado, Cáncer de próstata, Cáncer de vagina, Cáncer medular de tiroides, Cáncer de piel, Timoma, Tumores cerebrales (meduloblastoma, neuroblastoma), Melanoma maligno, Mesotelioma.

Dosificación: 40-120 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3-4 semanas o 20-40 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. durante 3-5 días cada 3-4 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la nefrotoxicidad (generalmente reversible), ototoxicidad (pérdida de audición y tinnitus), neuropatía periférica sensitiva.

Otras toxicidades no limitantes de dosis son: náuseas y vómitos (de forma aguda y diferida), mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad ocular (neuritis, papiledema y ceguera cortical; más raras son las alteraciones en la percepción de los colores), elevación transitoria de bilirrubina y transaminasas, sabor metálico y pérdida de apetito, impotencia, esterilidad, alopecia, SIADH, eventos vasculares (IAM, AVC, arteritis, microangiopatía trombótica y fenómeno de Raynaud).

### **DACARBAZINA**

Indicaciones: Melanoma metastásico, Enfermedad de Hodgkin, Sarcoma de partes blandas y Neuroblastoma.

Dosificación: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 15 días; en EH, 50-250 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. durante 5 días; cada 21-28 días en melanoma maligno.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión así como las náuseas y vómitos.

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: síndrome pseudogripal, flebitis y dolor en el sitio de inyección, toxicidad del SNC (parestias, visión borrosa, ataxia, cefalea y confusión), fotosensibilidad y alopecia, teratogenia.

### **ESTRAMUSTINA**

Indicaciones: Cáncer de próstata metastásico hormono-refractario, Cáncer de mama.

Dosificación: 14 mg/Kg/día v.o. repartidos en 2-3 dosis durante 30 días o 300 mg/día i.v. durante 3 semanas (pasando después a 300 mg dos veces por semana v.o.).

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (rara).

Otras toxicidades no limitantes de dosis son las náuseas y los vómitos (más frecuentes, sobre todo 2 horas tras el tratamiento), diarrea, ginecomastia, rash cutáneo y complicaciones cardiovasculares (ICC, TEP, isquemia miocárdica).

### **ESTREPTOZOCINA**

Indicaciones: Carcinoma de páncreas, Síndrome carcinoide.

Dosificación: 1 g/m<sup>2</sup>/semana i.v. o 500 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 3-4 semanas. Individualizar dosis según respuesta y toxicidad.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la nefrotoxicidad (puede ser irreversible y fatal, en un 25-75% de casos).

Otras toxicidades no limitantes de dosis son: náuseas y vómitos, mielosupresión (moderada y reversible), flebitis en el punto de inyección, hipoglucemia, aumento transitorio de enzimas hepáticas, trastornos del SNC (confusión, letargia y depresión).

### **IFOSFAMIDA**

Indicaciones: Tumor germinal testicular, Sarcoma de partes blandas, Sarcoma osteogénico, Sarcoma de Ewing, Cáncer de vejiga, Cáncer de pulmón, Carcinoma de cérvix, Cáncer de ovario, Cáncer de mama, Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, Cáncer de cabeza y cuello.

Dosificación: 1000-1200 mg/m<sup>2</sup> i.v. en 30 minutos durante 5 días cada 3-4 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión, cardiotoxicidad (arritmias a altas dosis) y toxicidad vesical (cistitis hemorrágica y riesgo de carcinoma vesical secundario, que se previene con hidratación intensiva y mesna).

Otras toxicidades no limitantes de dosis: náuseas y vómitos, neurotoxicidad (letargia, confusión, ataxia, alucinaciones, estupor y coma), alopecia, reacciones dermatológicas (rash, hiperpigmentación y alteraciones ungueales), esterilidad, SIADH, fibrosis pulmonar (con dosis altas asociadas).

### **MELFALÁN**

Indicaciones: Mieloma múltiple, Cáncer de ovario, Neuroblastoma, Melanoma maligno y Sarcoma de partes blandas de las extremidades localizado, Cáncer de mama, Inducción previo a TMO, Policitemia vera.

Dosificación: Si el tratamiento es continuo, 0,10-0,15 mg/Kg/día v.o.

durante 2-3 semanas. Si el tratamiento es en "pulsos", 0,25 mg/Kg (10 mg/m<sup>2</sup>)/día v.o. durante 4 días cada 4-6 semanas.

Efectos secundarios: Las toxicidades limitantes de dosis son la mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, mucositis, diarrea).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: reacciones de hipersensibilidad, alopecia, efecto vesicante, esterilidad, fibrosis pulmonar, vasculitis, cataratas, segundos tumores y teratogenia.

### **OXALIPLATINO**

Indicaciones: Carcinoma colorrectal (primera línea de tratamiento en combinación con 5-FU/Leucovorín; enfermedad metastásica en segunda línea, tratamiento adyuvante en combinación con 5-FU/Leucovorín ó Capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal estadio III o estadio II de alto riesgo), Cáncer de mama, Cáncer de ovario, Cáncer de cabeza y cuello.

Dosificación: 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 2 semanas o 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la neurotoxicidad (neuropatía periférica sensitiva caracterizada por disestesias laringofaríngeas, parestesias y disestesias en extremidades e hipersensibilidad al frío).

Otras toxicidades no limitantes de dosis: son: náuseas y vómitos, diarrea, mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad renal y ototoxicidad (rara en contraposición al cisplatino).

### **PROCARBAZINA**

Indicaciones: Enfermedad de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin, Tumores cerebrales (tanto en tratamiento adyuvante como en enfermedad metastásica), Micosis fungoide, Mieloma múltiple.

Dosificación: 100 mg/m<sup>2</sup>/día durante 2-14 días cada 3-4 semanas 60 mg/m<sup>2</sup>/día durante 14 días cada 6 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión.

Otras toxicidades no limitantes de dosis son: náuseas y vómitos, diarrea, síndrome pseudogripal, reacciones de hipersensibilidad y efecto vesicante, esterilidad, toxicidad SNC (parestias, ataxia, cefalea, letargia, confusión), teratogenia y riesgo aumentado de segundas neoplasias.

#### **TEMOZOLAMIDA**

Indicaciones: Tumores cerebrales (glioma maligno refractario a primera línea de tratamiento con nitrosoureas o procarbacin), Melanoma metastásico.

Dosificación: 150 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 28 días.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión. Otras toxicidades no limitantes de dosis son: náuseas y vómitos, cefalea, astenia, elevación de fermentos hepáticos, fotosensibilidad y teratogenia.

## **2. ANTIMETABOLITOS**

Su mecanismo de acción se sustenta en interferir en la construcción de las cadenas de ADN durante su síntesis. Por tanto, su actividad es mayor en la fase S del ciclo celular.

#### **CAPECITABINA**

Indicaciones: Carcinoma de mama metastásico en combinación y en monoterapia. Cáncer colorrectal metastásico y también en adyuvancia.

Dosificación: 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> v.o./12 horas durante 14 días cada 3 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la diarrea y el síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) así como la mielosupresión (leucopenia y trombopenia).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: náuseas y vómitos, hepatotoxicidad (elevación transitoria y asintomática de bilirrubina, fosfatasa alcalinas y transaminasas), toxicidad del SNC (somnia, confusión, ataxia y ocasionalmente encefalopatía), cardiotoxicidad (sobre todo en pacientes con cardiopatía previa) y toxicidad ocular blefaritis, conjuntivitis y estenosis del conducto lacrimal).

#### **CITARABINA**

Indicaciones: Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mieloblástica aguda, Leucemia mieloide crónica, Linfoma de Burkitt y carcinomatosis leptomeningea.

Dosificación: 100 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. durante 7 días. Si empleo intratecal, 10-30 mg/m<sup>2</sup> 3 veces a la semana hasta normalización de LCR.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión, toxicidad cerebelosa (generalmente se inicia al cuarto o quinto día de infusión y desaparece en 7 días aunque hay casos descritos de irreversibilidad. Su incidencia y gravedad se relaciona con la dosis administrada, tasa de infusión, edad, sexo y grado de afectación hepato-renal).

Otras toxicidades no limitantes de dosis son: toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, diarrea, anorexia y mucositis), elevación transitoria de cifras de bilirrubina y transaminasas, pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad, reacciones dermatológicas (alopecia, eritema, hidrosadenitis y síndrome doloroso mano-pie), toxicidad pulmonar (SDRA y neumonía por *S. viridans*) y ocular (queratitis y conjuntivitis).

#### **FLUDARABINA**

Indicaciones: LLC, LNH de bajo grado, Micosis fungoide.

Dosificación: 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 5 días cada 4 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión, que puede ser acumulativa.

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: náuseas y vómitos, fiebre y síndrome pseudo-gripal, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de lisis tumoral, elevación transitoria de transaminasas y neurotoxicidad (somnia, parestias transitorias y desmielinización diferida).

#### **FLUOROURACILO**

Indicaciones: Cáncer colorrectal y de mama (en tratamiento adyuvante y en enfermedad metastásica), Carcinoma de esófago, Carcinoma de estómago, Cáncer de páncreas, Cáncer de cabeza y cuello, Cáncer de ovario, Hepatoma, Carcinoma basocelular de la piel y queratosis actínica (uso tópi-

co), Tumor carcinoide, Carcinoma de cérvix, endometrio, vagina, pulmón, tracto biliar, hígado, vejiga, próstata, riñón y tumores cerebrales.

**Dosificación:** variable según forma de administración: bolo mensual (425-450 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 5 días cada 28 días), bolo semanal (500-600 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada semana durante 6-8 semanas), infusión continua 24 horas (2400-2600 mg/m<sup>2</sup>/semana i.v.), infusión continua 96 horas (800-1000 mg/m<sup>2</sup>/día i.v.), infusión continua 120 horas (1000 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. durante 5 días cada 21-28 días), infusión continua indefinida (200-400 mg/m<sup>2</sup>/día i.v.).

**Efectos secundarios:** La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión, mucositis y diarrea.

Otras toxicidades no limitante de dosis incluyen: náuseas y vómitos, síndrome mano-pie, neurotoxicidad (somnolencia, confusión, ataxia cerebelar reversible, encefalopatía), alteraciones cutáneas en el sitio de infusión, sabor metálico bucal (durante la inyección de bolos i.v.), toxicidad cardíaca (dolor de perfil isquémico con cambios en EKG y elevación de enzimas cardiogénicas, sobre todo en pacientes con cardiopatía conocida previamente) y ocular (conjuntivitis, blefaritis y estenosis de conducto lacrimal).

### **GEMCITABINA**

**Indicaciones:** Cáncer de páncreas (tratamiento de primera línea en enfermedad localmente avanzada y metastásica), CNMP (primera línea de tratamiento, en combinación con Platinos, en enfermedad inoperable, localmente avanzada o metastásica), Carcinoma de vejiga localmente avanzado y metastásico, Sarcoma de partes blandas, Cáncer de cabeza y cuello, Cáncer de mama, Carcinoma de ovario, Carcinoma colorrectal, Carcinoma de células germinales, Carcinoma gástrico, Mesotelioma, Carcinoma microcítico de pulmón.

**Dosificación:** 1000 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 cada 28 días.

**Efectos secundarios:** La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión. Otras toxicidades no limitantes de dosis son: síndrome pseudogripal, toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, mucositis y diarrea), reacciones de hipersensibilidad y alteraciones cutáneas (exantema máculo-papular en tronco y extremidades con prurito, alopecia), elevación transitoria de transami-

nasas, toxicidad pulmonar (rara, en forma de neumopatía intersticial), toxicidad renal (hematuria, proteinuria y síndrome hemolítico-urémico).

### **METOTREXATE**

**Indicaciones:** Cáncer de mama, Cáncer de cabeza y cuello, Osteosarcoma, Sarcoma de Ewing, Leucemia mieloblástica y linfoblástica aguda, Linfoma no Hodgkin, Carcinomatosis meníngea, Cáncer colorrectal, Cáncer de vejiga, Linfomas primarios del SNC, Carcinoma microcítico de pulmón.

**Dosificación:** variable en función del régimen:

1. Dosis bajas: 10-50 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3-4 semanas.
2. Dosis baja semanal: 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada semana.
3. Dosis moderada: 100-500 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 2-3 semanas.
4. Altas dosis: 1-12 gr/m<sup>2</sup> i.v. cada 1-3 semanas.
5. Intratecal: 10-15 mg/m<sup>2</sup> 2 veces por semana hasta citología LCR estéril, luego dosis semanales hasta 2-6 semanas, y finalmente dosis mensuales.
6. Intramuscular: 25 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

**Efectos secundarios:** La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión y la mucositis.

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: náuseas y vómitos, nefrotoxicidad (IRA, nefropatía por ácido úrico, retención urinaria, necrosis tubular aguda), elevación transitoria de bilirrubina y transaminasas, toxicidad pulmonar (fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar intersticial), neurotoxicidad (desde una meningitis aguda aséptica generalmente autolimitada hasta una leucoencefalopatía irreversible caracterizada por demencia, convulsiones, espasticidad y ataxia cuando se usa de manera crónica), alteraciones cutáneas (alopecia, rash, prurito, urticaria, hiperpigmentación y fotosensibilidad), teratogenia, oligospermia reversible en varones, toxicidad ocular (cataratas, lacrimación excesiva, fotofobia, conjuntivitis).

### **TEGAFUR**

**Indicaciones:** Carcinoma colorrectal, Carcinoma gástrico, Carcinoma de páncreas, Carcinoma de mama. Otros: Carcinoma de pulmón, cérvix y próstata.

Dosificación: 600-1000 mg/día en 2-4 dosis durante 14-21 días cada 4-6 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión, toxicidad gastrointestinal (mucositis, náuseas y vómitos, diarrea).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: reacciones alérgicas y dermatológicas (alopecia, síndrome palmo-plantar, onicolisis), neurotoxicidad (debilidad, cefalea, síndrome cerebeloso), cardiotoxicidad (isquemia miocárdica, TEP, aneurisma), toxicidad ocular (fotofobia, nistagmo, diplopia, lagrimeo), trastornos hepato biliares (esclerosis biliar, colecistitis).

### 3. ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

Son generalmente medicamentos derivados de microorganismos. No son específicos del ciclo celular, lo que les convierte en agentes especialmente útiles en neoplasias de crecimiento lento con fracciones bajas de células en crecimiento.

Su mecanismo de acción es variable. En su mayoría interfieren con el ADN mediante intercalación, por lo que el medicamento se inserta entre pares de bases de ADN impidiendo su replicación y la producción, por tanto, de ARNm o ambos.

#### **BLEOMICINA**

Indicaciones: Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, Tumores de células germinales, Cáncer de cabeza y cuello, Carcinomas de células escamosas de piel, cérvix y vulva, Derrame pleural maligno y ascitis maligna.

Dosificación: 10-20 U/m<sup>2</sup> i.m., i.v. o s.c. una o dos veces por semana. 15-20 U/m<sup>2</sup>/día mediante infusión continua durante 3-7 días. 60 U/m<sup>2</sup> disueltas en 100 ccde suero salino normal (tratamiento intracavitario).

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la toxicidad pulmonar (fibrosis crónica, neumonitis intersticial).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: reacciones de hipersensibilidad, fiebre, alteraciones cutáneas (eritema, hiperpigmentación de las zonas de flexión, estriación, hiperqueratosis, sensibilidad dolorosa, pérdida de uñas, alopecia), mielosupresión, eventos vasculares (infarto, fenómeno de

Raynaud, apoplejía), anorexia, mucositis, olor rancio, náuseas y vómitos, hepatotoxicidad, arteritis y pleuropericarditis.

#### **DACTINOMICINA**

Indicaciones: Tumor de Wims, Rabdomiosarcoma, Tumores de células germinales, Enfermedad trofoblástica gestacional, Sarcoma de Ewing, Osteosarcoma, Carcinoma de útero y testículo.

Dosificación: 0,4-0,45 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 5 días cada 2-3 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (sobre todo leucopenia y trombocitopenia), toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, diarrea, mucositis).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: alteraciones cutáneas (alopecia, hiperpigmentación, eritema, rubor y foliculitis de cara y tronco, reacciones de rellamada a la radioterapia, hipersensibilidad solar), efecto vesicante, elevación transitoria de transaminasas, hipocalcemia, aparición de segundos tumores (raro).

#### **DOXORRUBICINA**

Indicaciones: Cáncer de mama, Linfoma no Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, Sarcoma de partes blandas, Cáncer de ovario, Carcinoma microcítico y no microcítico de pulmón, Cáncer de vejiga, Cáncer de tiroides, Hepatoma, Carcinoma gástrico, Tumor de Wilms, Neuroblastoma, Leucemia aguda linfoblástica, Leucemia aguda mieloblástica, Cáncer de próstata, Cáncer de páncreas, Cáncer de endometrio, Mieloma múltiple.

Dosificación: 50-75 mg/m<sup>2</sup> i.v. en bolo cada 3-4 semanas ó 10-20 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanalmente.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (leucopenia > anemia y trombocitopenia), cardiotoxicidad (aguda; trastornos de la conducción y/o miopericarditis transitorios y asintomáticos o crónica; miocardiopatía dilatada asociada a fracaso cardíaco congestivo, sobre todo con dosis acumuladas > 450 mg/m<sup>2</sup>).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: alopecia, náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, efecto vesicante, reacciones de hipersensibilidad,



dermatotoxicidad similar a previas, hiperuricemia y coloración roja de la orina.

#### **DOXORRUBICINA LIPOSOMAL**

Indicaciones: Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA (en caso de intolerancia y/o progresión a tratamiento convencional), Carcinoma de ovario (resistente a platino), Cáncer de cabeza y cuello, Carcinoma renal, Carcinoma no microcítico de pulmón.

Dosificación: 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 21 días (Sarcoma de Kaposi). 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 28 días (Cáncer de ovario).

Efectos secundarios: idénticos a la previa.

#### **EPIRRUBICINA**

Indicaciones: Cáncer de mama, tratamiento adyuvante y enfermedad metastásica, Cáncer gástrico, Cáncer vesical superficial, Enfermedad de Hodgkin, Cáncer de cabeza y cuello, Carcinoma de hígado, Leucemia aguda, Carcinoma microcítico y no microcítico de pulmón, Cáncer de ovario, Cáncer de páncreas, Sarcoma de partes blandas, Cáncer de próstata, Mieloma múltiple.

Dosificación: 100-120 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3 semanas.

Efectos secundarios: igual que doxorubicina (el riesgo de cardiotoxicidad aumenta tras dosis total de 900 mg/m<sup>2</sup>).

#### **MITOMICINA C**

Indicaciones: Cáncer de estómago, Cáncer de páncreas, Cáncer de mama, CNMP, Cáncer de cabeza y cuello (en combinación con tratamiento de radioterapia), Cáncer de vejiga superficial, Cáncer cervical, Cáncer colorrectal, Cáncer no microcítico de pulmón, Cáncer de útero.

Dosificación: 10-20 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 6-8 semanas (agente único). 5-10 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 5 semanas (en combinación). 40 mg (instilación vesical).

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (leucopenia > trombocitopenia).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: náuseas y vómitos, mucositis, efecto vesicante, alopecia, anorexia, fatiga, síndrome hemolítico-urémico, neumonitis intersticial aguda (especialmente cuando se administra con vinblastina), enfermedad veno-oclusiva hepática, cistitis química, alteraciones visuales y amenorrea.

#### **MITOXANTRONA**

Indicaciones: Cáncer de próstata avanzado hormono- refractario (monoquimioterapia o en combinación con Prednisona), Leucemia linfocítica aguda, Cáncer de mama, Carcinoma de ovario, Hepatoma, LNH, Enfermedad de Hodgkin.

Dosificación: 10-12 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3 semanas para tumores sólidos.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (leucopenia y trombocitopenia).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, cardiotoxicidad (similar pero menos severa que la debida a doxorubicina), alopecia, elevación transitoria y reversible de transaminasas.

## **4. AGENTES DEL HUSO MITÓTICO**

Estos medicamentos se unen a las proteínas microtubulares e inhiben el ensamblaje de los microtúbulos (fase M del ciclo celular), produciendo la disolución del huso mitótico. Los Taxanos, que pertenecen a este grupo, no sólo realizan esta acción, sino que también favorecen el ensamblaje de microtúbulos y la resistencia a la despolimerización, resultando microtúbulos no funcionantes.

#### **PACLITAXEL**

Indicaciones: Cáncer de ovario, Cáncer de mama, Carcinoma microcítico y no microcítico de pulmón, Cáncer de cabeza y cuello, Cáncer de esófago, Cáncer de próstata, Cáncer de vejiga, Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA, Adenocarcinoma de endometrio, Cáncer colorrectal, Cáncer de estómago, Cáncer de páncreas, Carcinoma de hígado, Carcinoma urotelial, Sarcoma de tejidos blandos, Osteosarcoma, Melanoma, Mieloma múltiple, Mesotelioma maligno, Tumores cerebrales (oligodendroglioma, glioma maligno).

Dosificación: 135-175 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 3 hrs (disminuye neurotoxicidad) cada 3 semanas; 80-100 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanal.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (sobre todo neutropenia), reacciones de hipersensibilidad, neuropatía periférica (disestesias, parestesias y pérdida de sensibilidad propioceptiva en "guante y calcetín").

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: alopecia, cardiotoxicidad (sobre todo bradicardia transitoria asintomática), mucositis, diarrea, elevación transitoria de bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalinas, onicosis, artromialgias, debilidad generalizada.

#### **DOCETAXEL**

Indicaciones: Cáncer de mama localmente avanzado y enfermedad metastásica, Cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado y enfermedad metastásica, Carcinoma microcítico de pulmón, Cáncer de cabeza y cuello, Cáncer gástrico, Cáncer de vejiga, Cáncer de ovario.

Dosificación: 60-100 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 1 hora cada 3 semanas o 36 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanal durante 6 semanas en un ciclo de 8 semanas (pauta que se asocia a menor toxicidad hematológica y menor alopecia).

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (principalmente neutropenia), reacciones de hipersensibilidad, síndrome de retención de líquidos.

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: alopecia, toxicidad cutánea (rash máculopapular, sequedad cutánea, coloración marronácea de uñas), diarrea, mucositis, astenia y fatiga, artromialgias, neuropatía periférica (menos frecuente que la anterior, también de predominio sensitivo), efecto vesicante, fiebre y elevación transitoria de niveles de bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina).

#### **VINBLASTINA**

Indicaciones: Enfermedad de Hodgkin, LNH, Cáncer testicular, Cáncer de mama, Carcinoma de células renales, Sarcoma de Kaposi, Cáncer de ovario, Cáncer de útero, Cáncer de vejiga, CNMP, Melanoma, Tumores de células germinales.

Dosificación: 5 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 1 ó 2 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión.

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: alopecia, náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, hipertensión, neurotoxicidad (igual que la vincristina aunque menos frecuente), efecto vesicante, SIADH, cefalea y depresión, cardiotoxicidad isquémica, toxicidad pulmonar (neumonitis intersticial aguda, especialmente cuando se administra con mitomicina C).

#### **VINCRISTINA**

Indicaciones: Leucemia linfoblástica aguda, Enfermedad de Hodgkin y LNH, Mieloma múltiple, Rabdomyosarcoma, Neuroblastoma, Sarcoma de Ewing, Tumor de Wilms, Leucemias crónicas, Cáncer de tiroides, Tumores cerebrales, Neoplasias trofoblásticas, Cáncer de mama, Carcinoma microcítico de pulmón, Cáncer de páncreas, Cáncer testicular, Feocromocitoma maligno, Timoma maligno, Mieloma múltiple, Retinoblastoma.

Dosificación: 0,5-1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 1-4 semanas (no sobrepasar dosis total única de 2 mg en adultos para prevenir neurotoxicidad).

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la neurotoxicidad (neuropatía periférica dosis-dependiente, aunque también puede afectarse el sistema nervioso autónomo y los pares craneales; es generalmente reversible en pocos meses).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: toxicidad gastrointestinal (sobre todo estreñimiento, dolor abdominal e íleo paralítico, aunque también pueden existir náuseas y vómitos, diarrea y mucositis), alopecia, rash cutáneo, fiebre, efecto vesicante, mielosupresión, SIADH, reacciones de hipersensibilidad, esterilidad.

#### **VINDESINA**

Indicaciones: Cáncer de mama, Cáncer de esófago, CNMP, LNH, LMC, Melanoma maligno y otros (Cáncer de cabeza y cuello, ovario, colorrectal, pulmón, útero, mieloma múltiple y leucemias).

Dosificación: 3-4 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 7-14 días.

Efectos secundarios: igual que vinblastina, con mayor frecuencia de alopecia y neurotoxicidad menos grave que la vincristina.

#### **VINORELBINA**

Indicaciones: Cáncer de mama, Cáncer de ovario, CNMP. Otras: LNH. Melanoma maligno, Carcinoma de células renales, Carcinoma microcítico de pulmón y Sarcoma de Kaposi.

Dosificación: 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanal.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (neutropenia ).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: náuseas y vómitos, íleo paralítico, diarrea, mucositis, anorexia, elevación transitoria y asintomática de niveles de transaminasas y bilirrubina, SIADH, neuropatía periférica (menos frecuente que alcaloides de la vinca previamente mencionados), alopecia, efecto vesicante, reacciones pulmonares de tipo alérgico y cistitis hemorrágica.

## **5. INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA**

Las topoisomerasas son enzimas que alteran la arquitectura del ADN provocando y manteniendo roturas en su cadena. Juegan un papel esencial en eventos tales como la transcripción, replicación o mitosis. Son enzimas de dos tipos fundamentalmente: topoisomerasa tipo I, cuya misión es desenrollar el ADN y la tipo II, que cataliza la rotura y empalmes de la doble cadena de ADN.

Los derivados de la camptotecina (irinotecán y topotecán) inhiben a la topoisomerasa tipo I y los derivados de la epipodofilotoxina (etopósido y tenipósido) a la tipo II. De este modo evitan la transcripción y replicación del ADN al provocar rotura en sus cadenas y con ello la muerte celular.

#### **IRINOTECÁN**

Indicaciones: Cáncer colorrectal metastásico (primera línea de tratamiento y segunda línea de tratamiento en monoquimioterapia ó en combinación), CNMP y CMP, Cáncer de mama, Cáncer de ovario.

Dosificación: 300-350 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (sobre todo neutropenia), diarrea (inmediata y tardía).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: alopecia, astenia, fiebre, elevación transitoria de cifras de bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina, vasodilatación, tos, rinitis etc.,

#### **TOPOTECÁN**

Indicaciones: Cáncer de ovario (tras fracaso tratamiento con platino), Carcinoma microcítico de pulmón (segunda línea de tratamiento), Leucemia mieloide aguda, Cáncer colorrectal, Cáncer de mama.

Dosificación: 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 5 días cada 21 días.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión (sobre todo neutropenia).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal, síndrome pseudogripal, hematuria microscópica, alopecia, elevación transitoria de enzimas hepáticas.

#### **ETOPÓSIDO**

Indicaciones: Tumores germinales, CNMP y CMP, Enfermedad de Hodgkin, LNH, Cáncer gástrico, Leucemia mieloblástica aguda, Cáncer de ovario, Cáncer de tiroides, Cáncer uterino, Cáncer vesical, Mesotelioma, Neuroblastoma, Rabdomyosarcoma, Sarcoma de partes blandas, Timoma, Tumor de Wilms.

Dosificación: 50 mg/m<sup>2</sup>/día v.o. durante 21 días ó 100-120 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. durante 3-5 días cada 3 semanas.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión.

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: náuseas y vómitos, anorexia, alopecia, mucositis, diarrea, reacciones de hipersensibilidad, sabor metálico, flebitis, neuropatía periférica, reacción de rellamada a la radiación, riesgo de segundas neoplasias.

## 6. NUEVOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

### 6.1. ANTICUERPOS MONOCLONALES

CUADRO 2.

<b>1. ANTICUERPOS MONOCLONALES</b>	
• Alemtuzumab	• Rituximab
• Bevacizumab	• Tositumomab
• Cetuximab	• Trastuzumab
• Ibritumomab	
<b>2. INHIBIDORES DE LA TRASDUCCIÓN DE SEÑALES</b>	
• Imatinib	
• Gefitinib	
<b>3. INHIBIDORES DEL PROTEASOMA</b>	
• Bortezomib	
<b>4. AGENTES MODULADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA</b>	
• Aldesleucinal	• IFN alfa
• Bacilo Calmette-Guerin	• Leucovorin
• Bexaroteno	• Talidomida
• Denileukin diftitox	

#### ALEMTUZUMAB

**Indicaciones:** LLC de células B (pacientes refractarios o resistentes a tratamiento con agentes alquilantes y fludarabina), Leucemia prolinfocítica de células T (tras fracaso de primera línea de tratamiento).

**Dosificación:** 30 mg/día i.v. 3 veces por semana por un máximo de 12 semanas.

**Efectos secundarios:** mielosupresión (neutropenia > anemia y trombocitopenia), reacciones de hipersensibilidad.

#### BEVACIZUMAB

**Indicaciones:** Cáncer colorrectal metastásico (primera línea de tratamiento

en combinación con 5-FU) y otros en fase de investigación (Carcinoma de células renales, Cáncer de mama, Carcinoma microcítico de pulmón).

**Dosificación:** 5 mg/Kg i.v. cada 2 semanas.

**Efectos secundarios:** riesgo aumentado de perforación intestinal, de sangrado (sobre todo en forma de epistaxis, aunque también se han descrito casos de hemorragia pulmonar) y de fenómenos tromboembólicos arteriales (angina, IAM e ictus), hipertensión arterial, proteinuria con síndrome nefrótico, reacciones de hipersensibilidad.

#### CETUXIMAB

**Indicaciones:** Carcinoma colorrectal (tratamiento en monoterapia en pacientes con intolerancia a Irinotecán o en combinación con éste si la enfermedad es refractaria a Irinotecán), Cáncer de cabeza y cuello (junto a tratamiento con radioterapia) y otras en fase de investigación (Cáncer de páncreas, Carcinoma microcítico de pulmón, Cáncer de mama).

**Dosificación:** 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. inicialmente seguido de dosis de mantenimiento de 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanal.

**Efectos secundarios:** reacciones de hipersensibilidad, alteraciones cutáneas (rash pústulo-acneiforme, prurito, sequedad cutánea, paroniquia), astenia y malestar general, toxicidad pulmonar (patrón intersticial).

#### IBRITUMOMAB

**Indicaciones:** LNH de células B de bajo grado o folicular refractario o resistente a tratamiento convencional (incluido Rituximab).

**Dosificación:** 0,4 mCi/Kg si plaquetas > 150000. 0,3 mCi/Kg si plaquetas entre 100000-149000. Dosis máxima 32 mCi.

**Efectos secundarios:** reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión (trombocitopenia y neutropenia), astenia, náuseas y vómitos, toxicidad sobre VARS (tos, rinitis, disnea y sinusitis), segundas neoplasias y desarrollo de anticuerpos (HAMA- human anti-mouse antibodies y HACA- human antichimeric antibodies).

### **RITUXIMAB**

Indicaciones: Linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado CD20 positivo refractario y/o resistente, LNH de células B de grado intermedio y/o alto CD20 positivo en monoquimioterapia o en combinación con esquemas tipo CHOP o ESHAP.

Dosificación: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanalmente durante 4-8 semanas.

Efectos secundarios: Reacciones de hipersensibilidad, síndrome de lisis tumoral, reacciones mucocutáneas (pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis liquenoide y necrosis epidérmica tóxica), cardiotoxicidad (arritmias cardíacas graves, sobre todo en pacientes con cardiopatía previa conocida), mielosupresión (rara, sobre todo linfopenia), náuseas y vómitos, toxicidad respiratoria (sobre todo a nivel de VARS con rinitis, disnea y sinusitis) y desarrollo de anticuerpos HACA.

### **TOSITUMOMAB**

Indicaciones: Linfoma no Hodgkin folicular CD20 positivo refractario y/o resistente a tratamiento (incluido Rituximab).

Dosificación: Día 1: 450 mg seguido de 5 mCi I131-tositumomab (35 mg). Días 7 a 14: 450 mg seguido de dosis de I131-tositumomab necesaria para alcanzar 75 cGy.

Efectos secundarios: reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión, astenia, náuseas y vómitos, hipotiroidismo, segundas neoplasias y desarrollo de anticuerpos tipo HAMA.

### **TRASTUZUMAB**

Indicaciones: Cáncer de mama metastásico que sobreexpresa proteína HER-2-neu (en primera línea en combinación con Paclitaxel; en segunda y tercera línea en monoquimioterapia).

Dosificación: Dosis inicial de 4 mg/Kg i.v. administrado en 90 minutos seguido de dosis de mantenimiento de 2 mg/Kg i.v. semanal durante 30 minutos.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la cardiotoxicidad (disfunción ventricular y fallo cardíaco congestivo).

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: reacciones de hipersensibilidad, toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, diarrea, mucositis), mielosupresión, astenia, cefalea, artromialgias y toxicidad pulmonar (disnea, rinitis, sinusitis, infiltrados pulmonares y/o derrame pleural).

## **6.2. INHIBIDORES DE LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES**

### **IMATINIB**

Indicaciones: LMC (primera línea de tratamiento en fase crónica de la enfermedad o tras fracaso de tratamiento con IFN alfa; tratamiento de la fase acelerada y/o crisis blástica; tratamiento de la fase crónica en niños tras recurrencia a trasplante o IFN alfa), GIST que expresan c-kit (CD117).

Dosificación: 400 mg/día v.o. en fase crónica de LMC y GIST. 600 mg/día v.o. en fase acelerada de LMC. Dosis máxima 800 mg/día.

Efectos secundarios: náuseas y vómitos, diarrea, mialgias, retención de fluidos, edema periorbitario y de tobillo, mielosupresión, elevación transitoria y asintomática de transaminasas.

### **GEFITINIB**

Indicaciones: Carcinoma no microcítico de pulmón (refractario a quimioterapia con platino y/o tratamiento de segunda línea con Docetaxel).

Dosificación: 250 mg/día v.o.

Efectos secundarios: astenia y anorexia, náuseas y vómitos, mucositis, alteraciones cutáneas (rash pústulo-acneiforme, prurito y sequedad de piel), elevación moderada, transitoria y asintomática de las transaminasas, hipertensión arterial, toxicidad ocular (conjuntivitis, blefaritis y erosiones corneales) y más raro, hemoptisis y episodios de sangrado gastrointestinal.

## **6.3. INHIBIDORES DEL PROTEASOMA**

### **BORTEZOMIB**

Indicaciones: Mieloma múltiple (resistente y/o refractario al menos a 2 líneas de tratamiento), LNH del manto.

Dosificación: 1,3 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2 veces/semana cada 2 semanas (días 1,4,8 y 11) seguido de 10 días de descanso (días 12-21).

Efectos secundarios: astenia, malestar general, astenia, náuseas y vómitos, diarrea, mielosupresión (sobre todo neutropenia y trombocitopenia), fiebre, neuropatía periférica de predominio sensitivo (también existen casos de neuropatía mixta), hipotensión ortostática.

#### **6.4. AGENTES MODULADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA**

##### **ALDESLEUCINA (IL-2)**

Indicaciones: Carcinoma renal metastásico, Melanoma maligno.

Dosificación: 600000 IU/Kg i.v. cada 8 horas máximo 14 dosis, seguido de 9 días de descanso. El ciclo puede repetirse hasta un máximo de 28 dosis por ciclo.

Efectos secundarios: Síndrome pseudo-gripal, síndrome de pérdida capilar (puede cursar con taquicardia, arritmias ventriculares, edema, hipotensión, oliguria e insuficiencia renal, edema pulmonar), mielosupresión, aumento de niveles de bilirrubina sin afectar a los niveles de transaminasas, trastornos neuropsiquiátricos (somnia, delirio y confusión), alteraciones cutáneas (eritema, rash, urticaria y eritrodermia generalizada), trastornos tiroideos (tanto hiper como hipotiroidismo).

##### **BACILO CALMETTE-GUERIN**

Indicaciones: Carcinoma vesical superficial de células transicionales.

Dosificación: 81 mg/semana intravesical durante 6 semanas (terapia de inducción), seguido de tratamiento de mantenimiento a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses.

Efectos secundarios: Cistitis química, infección del tracto urinario, síndrome pseudo-gripal, náuseas y vómitos, anorexia y dolor abdominal.

##### **BEXAROTENO**

Indicaciones: Linfoma cutáneo de células T refractario a primera línea de tratamiento sistémico.

Dosificación: 75 mg/día v.o.

Efectos secundarios: Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, hipotiroidismo, cefalea y astenia, mielosupresión (leucopenia > anemia), náuseas,

dolor abdominal y diarrea, toxicidad cutánea (sequedad de piel, rash y alopecia) y ocular (sequedad ocular, conjuntivitis, blefaritis, cataratas, lesiones corneales y defectos del campo visual).

##### **DENILEUKIN DIFTITOX**

Indicaciones: Linfoma cutáneo de células T resistente y/o refractario a tratamiento convencional y con expresión de CD25 del receptor de IL-2.

Dosificación: 9 ó 18 µg/Kg/día i.v. durante 5 días cada 21 días.

Efectos secundarios: reacciones de hipersensibilidad, síndrome pseudogripal, síndrome de fragilidad capilar, diarrea, náuseas y vómitos, anorexia, mielosupresión (anemia > neutropenia) y hepatotoxicidad (elevación de niveles de transaminasas e hipoalbuminemia).

##### **IFN ALFA**

Indicaciones: Melanoma maligno (tratamiento adyuvante), LMC (fase crónica), Tricoleucemia, Sarcoma de Kaposi, Linfoma cutáneo de células T, Mieloma múltiple, LNH de bajo grado, Carcinoma de células renales, Hemangioma.

Dosificación: 3-36 MIU/m<sup>2</sup> s.c. durante 3-7 días a la semana.

Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la astenia crónica. Otras toxicidades no limitantes de dosis: síndrome pseudogripal, neurotoxicidad (somnia, confusión o depresión), mielosupresión, elevación transitoria de cifras de transaminasas, nefrotoxicidad (proteinuria, hipocalcemia, síndrome nefrótico e insuficiencia renal), alteraciones cutáneas (rash, sequedad cutánea, prurito, alopecia), cardiotoxicidad (dolor torácico, arritmias e insuficiencia cardíaca), impotencia y trastornos de la libido, retinopatía (generalmente asintomática y reversible) y fenómenos autoinmunes (trombocitopenia, vasculitis, Enfermedad de Raynaud, lupus, artritis reumatoide y rabdomiolisis).

##### **LEUCOVORÍN**

Indicaciones: Carcinoma colorrectal, de cabeza y cuello, de esófago y otras localizaciones del tracto gastrointestinal (tratamiento adyuvante en combinación con 5-FU), Anemia megaloblástica, tratamiento de rescate de Metotrexate.

**Dosificación:** 20 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. durante 5 días en combinación con 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU cada 4 semanas (Esquema mensual). 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. con 600 mg/m<sup>2</sup> 5-FU durante 6 semanas cada 8 semanas (Esquema semanal).

**Efectos secundarios:** reacciones de hipersensibilidad, náuseas y vómitos (raro).

#### **TALIDOMIDA**

**Indicaciones:** Mieloma múltiple, Síndrome mielodisplásico.

**Dosificación:** 100-1200 mg/día v.o.

**Efectos secundarios:** Teratogenia, neurotoxicidad (vértigo, fatiga e hipotensión ortostática), estreñimiento, fatiga y somnolencia diurna, fenómenos tromboembólicos (TEP y TVP), trastornos cutáneos (rash máculopapular, urticaria y sequedad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson).

#### **OTROS**

##### **LEVAMISOL**

**Indicaciones:** Cáncer colon (tratamiento adyuvante en combinación con 5FU).

**Dosificación:** 50 mg v.o. 2 veces al día durante 3 días cada 2 semanas.

**Efectos secundarios:** La toxicidad limitante de dosis son las reacciones de hipersensibilidad.

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: náuseas y vómitos, disosmia y disgeusia intensas con la exposición al agua corriente, síndrome pseudogripal, artritis, edema, síndrome de hiperexcitación del SNC, alopecia, dermatitis, mielosupresión, conjuntivitis.

##### **OCTREÓTIDO**

**Indicaciones:** Síndrome carcinoide secundario, Tumores secretores de VIP, Diarrea del paciente oncológico secundaria a agentes quimioterápicos.

**Dosificación:** 0,2-0,6 mg s.c. en 2-4 dosis.

**Efectos secundarios:** La toxicidad limitante de dosis es dolor abdominal, vómitos y heces blandas.

Otras toxicidades no limitantes de dosis incluyen: flebitis, alopecia, rash, hiperhidrosis, hiper-hipotensión, hipo-hiperglucemia, tromboflebitis, isquemia o fallo cardíaco, trastornos de la visión, boca seca, rino-rrhea, prostatitis, escalofríos, fiebre, hemorragia gastro-intestinal, hepatitis, colelitiasis.

## **7. AGENTES HORMONALES**

CUADRO 3.

<b>1. ADRENOCORTICOSTEROIDES</b>	
• Prednisona	• Dexametasona
• Metilprednisolona	
<b>2. INHIBIDORES ADRENALES</b>	
• Aminoglutetimida	• Letrozol
• Anastrozol	• Exemestano
<b>3. ANDRÓGENOS</b>	
• Fluoximesterona	• Metiltestosterona
<b>4. ANTIANDRÓGENOS</b>	
• Bicalutamida	• Nilutamida
• Flutamida	
<b>5. ANTIESTRÓGENOS</b>	
• Tamoxifeno	
• Toremifeno	
<b>6. ESTRÓGENOS</b>	
• Dietilestilbestrol	
<b>7. AGONISTAS LH-RH</b>	
• Leuprolide	• Buserelina
• Goserelina	
<b>8. PROGESTÁGENOS</b>	
• Acetato de medroxiprogesterona	
• Megestrol	
<b>9. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO</b>	
• Fulvestrant	

## 7.1. ADRENOCORTICOSTEROIDES

- **PREDNISONA**
- **METILPREDNISOLONA**
- **DEXAMETASONA**

## 7.2. INHIBIDORES ADRENALES

### **AMINOGLUTETIMIDA**

Indicaciones: Cáncer de mama (enfermedad avanzada hormono-sensible), Cáncer de próstata (enfermedad avanzada hormono-sensible), Síndrome de Cushing.

Dosificación: 250 mg v.o. 4 veces al día.

Efectos secundarios: rash máculo-papular asociado a fiebre, neurotoxicidad (fatiga, letargia, somnolencia), náuseas y vómitos, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal, hipotensión postural (hipoaldosteronismo), mielosupresión.

### **ANASTROZOL**

Indicaciones: Cáncer de mama metastásico (primera línea de tratamiento en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos, así como en mujeres de similares características y progresión a terapia con Tamoxifeno), Cáncer de mama estadios tempranos como tratamiento adyuvante en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

Dosificación: 1 mg v.o. al día.

Efectos secundarios: astenia, náuseas y vómitos, estreñimiento, diarrea, erupciones cutáneas, debilitamiento del cabello, sofocos, sequedad vaginal, hemorragia vaginal, artralgiás, cefalea, síndrome pseudogripal, edema periférico.

### **LETROZOL**

Indicaciones: idénticas que anastrozol, así como tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos tras 5 años de tratamiento con Tamoxifeno.

Dosificación: 2,5 mg v.o. al día.

Efectos secundarios: artromialgias, cefalea y fatiga, náuseas y vómitos, pre-

disposición a fenómenos tromboembólicos, sofocos, elevación de los niveles de transaminasas y bilirrubina, edema periférico, sangrado vaginal.

### **EXEMESTANO**

Indicaciones: Cáncer de mama (mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos en progresión a terapia con Tamoxifeno).

Dosificación: 25 mg v.o. al día.

Efectos secundarios: sofocos, náuseas, fatiga, cefalea.

## 7.3. ANDRÓGENOS

Indicaciones: Cáncer de mama, efecto anabólico a corto plazo, estimulación de la eritropoyesis.

Dosificación:

- **FLUOXIMESTERONA:** 10-40 mg/día v.o. en 2-3 tomas.
- **METILTESTOSTERONA:** 50-200 mg/día v.o. en 2-3 tomas.

Efectos secundarios: virilización, retención de líquidos y hepatotoxicidad (habitualmente reversible), hipercalcemia (sobre todo en pacientes inmovilizadas).

## 7.4. ANTIANDRÓGENOS

Indicaciones: Cáncer de próstata localmente avanzado (B2-C) y metastásico (D2).

Dosificación:

- **BICALUTAMIDA:** 50 mg/día v.o.
- **FLUTAMIDA:** 250 mg v.o. 3 veces al día.
- **NILUTAMIDA:** 300 mg/ día v.o. durante 30 días y después 150 mg/día.

Efectos secundarios: sofocos, disminución de la libido, impotencia, ginecomastia, galactorrea, náuseas y vómitos, estreñimiento, diarrea, elevación de las transaminasas, hipertensión moderada o enfermedad pulmonar (bicalutemida, nilutemida), hepatitis e ictericia colestásica, anemia hemolítica o metahemoglobinemia (flutamida), anemia ferropénica (bicalutemida), neumonitis intersticial y trastornos de la visión (nilutamida).



## 7.5. ANTIESTRÓGENOS

Indicaciones: Cáncer de mama (tratamiento adyuvante tras resección quirúrgica con ganglios negativos; tratamiento adyuvante tras cirugía en mujeres postmenopáusicas con ganglios positivos; enfermedad metastásica en mujeres y varones; quimioprevención en mujeres de alto riesgo), Cáncer de endometrio.

Dosificación:

- TAMOXIFENO: 20 mg/día v.o.
- TOREMIFENO: 60 mg/día v.o.

Efectos secundarios: síntomas menopáusicos (sofocos, náuseas y vómitos, sequedad y sangrado vaginal), retención de fluidos, edema periférico, predisposición a fenómenos tromboembólicos, mielosupresión (rara), hipertrigliceridemia, toxicidad cutánea (rash, prurito y caída de cabello), alteraciones del estado mental (cefalea, letargia y vértigo), trastornos visuales (cataratas, retinopatía y disminución de la agudeza visual), aumento del riesgo del cáncer de endometrio.

## 7.6. ESTRÓGENOS

Indicaciones: Cáncer de mama.

Dosificación:

- DIETILETILBESTROL: 1-1.5 mg/día v.o. en varias dosis.

Efectos secundarios: náuseas, hemorragia uterina, fenómenos tromboembólicos, hipercalcemia, rash y prurito, retención de líquidos e hipertensión, hipertrigliceridemia, cefalea y vértigo, toxicidad ocular (cloasma, neuritis óptica, trombosis retiniana), ictericia colestásica (rara).

## 7.7. AGONISTAS LHRH

Indicaciones: Cáncer de próstata (tratamiento neoadyuvante en estadios precoces y enfermedad avanzada), Cáncer de mama.

Dosificación:

- LEUPROLIDE: 22,5 mg s.c. cada 3 meses.
- GOSERELINA: 3,6 mg s.c. mensual o 10,8 mg s.c. cada 3 meses.
- BUSERELINA: 0,5 mg/8 horas s.c. durante 7 días.

Efectos secundarios: sofocos, disminución de la libido, impotencia, ginecomastia, amenorrea, hemorragia uterina, retención de fluidos y edema peri-

férico, hipercolesterolemia, flebitis en el lugar de inyección, náuseas y vómitos, reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión, astenia, artromialgias, incremento del dolor óseo, neurotoxicidad (cefalea, debilidad muscular, neuropatía periférica, ansiedad, depresión, sedación) y raciones cutáneas (rash, sequedad de piel y caída del cabello).

## 7.8. PROGESTÁGENOS

### ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Indicaciones: Cáncer de mama, Cáncer de endometrio, Cáncer renal.

Dosificación: 200-400 mg/día v.o. en dosis fraccionadas.

Efectos secundarios: ganancia de peso (por un doble mecanismo: retención de líquidos y aumento del apetito), aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos, alopecia reversible, acné, amenorrea, síndrome de Cushing, hipercalcemia, disminución de tolerancia a la glucosa, cambios en estado de ánimo (nerviosismo, somnolencia, depresión).

### MEGESTROL

Indicaciones: Cáncer de mama, Cáncer de endometrio, Estimulante del apetito, Cáncer renal, Cáncer de próstata.

Dosificación: 120-160 mg v.o. al día. 400-800 mg/día v.o. (dosis para estimular el apetito).

Efectos secundarios: ganancia de peso (por un doble mecanismo: retención de líquidos y aumento del apetito), aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos, náuseas y vómitos, sangrado vaginal, sofocos, ginecomastia, galactorrea, cambios en estado de ánimo (nerviosismo, somnolencia, depresión), hipercalcemia, disminución de tolerancia a la glucosa.

## 7.9. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO

### FULVESTRANT

Indicaciones: Cáncer de mama metastásico (tratamiento en mujeres postmenopáusicas RE positivas con progresión a terapia hormonal antiestrogénica).

Dosificación: 250 mg/mes i.m.