

# Cardiotoxicidad de terapias moleculares blanco

## *Cardiotoxicity of molecular targeted therapies*

Fernando Aldaco Sarvide

### ▷ RESUMEN

Las terapias blanco se desarrollaron como modalidad terapéutica dirigida específicamente contra las enfermedades neoplásicas. La bibliografía demuestra que estos fármacos pueden producir eventos de cardiotoxicidad; los más frecuentes son: hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca e infartos. La determinación de enfermedades preexistentes y la valoración de tratamientos combinados son datos importantes para prevenir eventos secundarios. La monitorización de los pacientes es necesaria para detectar y revertir oportunamente problemas cardiológicos. La relación riesgo-beneficio es mayor a favor de las terapias blanco; sin embargo, es necesario ampliar el conocimiento acerca de sus efectos secundarios por parte de médicos especialistas en oncología-hematología, así como el trabajo multidisciplinario con la finalidad de maximizar la atención de los pacientes.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad, terapias blanco, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

### ▷ ABSTRACT

*Targeted therapies were developed as a treatment directed against malignant diseases specifically. In the literature is shown that these drugs can produce cardiotoxicity; the most common are: arterial hypertension, heart failure and heart attack. The evaluation of pre-existing diseases and previous treatments are very important to prevent secondary events. Patient's monitoring is necessary to detect and reverse cardiac problems. The cardiac risk-benefit is higher for targeted therapies; however it's necessary to expand the knowledge about targeted therapies side effects by oncologists and haematologists as well as multidisciplinary work to maximize the patient's care.*

**Key words:** cardiotoxicity, targeted therapies, left ventricular ejection fraction.

### ▷ INTRODUCCIÓN

La incorporación de nuevos fármacos durante la segunda mitad del siglo pasado significó un avance trascendental en la forma de tratar a pacientes con enfermedades neoplásicas

con fines curativos o paliativos. Las antraciclinas cambiaron radicalmente el pronóstico de enfermedades antes incurables, como se observó en pacientes con linfomas no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin o sarcomas óseos.

Médico adscrito al Servicio de oncología médica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

*Correspondencia:* Dr. Fernando Aldaco Sarvide. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Félix Cuevas 540, México, DF. Teléfono: 01 (55) 5200 5003. *Correo electrónico:* aldacosarvidef@yahoo.com.mx

En el manejo coadyuvante del cáncer de mama se incrementó la probabilidad de curación y supervivencia en la enfermedad metastásica, entre otros. Sin embargo, este salto terapéutico incluyó la aparición de cardiotoxicidad no deseable, la cual requirió del aprendizaje y profundización de oncólogos clínicos y hematólogos para su tratamiento y profilaxis. Esas adversidades se superaron con el conocimiento de las dosis máximas acumuladas, el uso de cardioprotectores o el desarrollo de antracilinas pegiladas. Esto ha prevenido y evitado eventos indeseables en casi todos los pacientes cuando los fármacos son indicados racionalmente por un médico especialista.<sup>1</sup>

### ▷ TRASTUZUMAB

Las terapias blanco son el avance más significativo en las nuevas formas de tratar el cáncer y representan en la actualidad una opción real y de uso rutinario en muchos pacientes. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor Her-2 en pacientes con cáncer de mama. Es el primer y más claro ejemplo del beneficio de incorporar terapias blanco. Sin embargo, muchos pensaron que los tiempos en que un tratamiento no específico, como la quimioterapia, sería superado en eficacia y menor toxicidad al utilizar un fármaco con un blanco molecular. Los investigadores se vieron sorprendidos al reportarse nuevas formas de toxicidad no esperadas, por el efecto propio del fármaco blanco o al utilizarlas en forma simultánea con citostáticos u otros medicamentos. Las primeras evidencias de cardiotoxicidad de un tratamiento blanco se observaron en un estudio fase II con 222 pacientes y cáncer de mama metastásico en tratamiento con trastuzumab, monofármaco con el que 5% presentaron reducción de 10% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y en más de la mitad de los casos se presentaron de forma sintomática.<sup>2</sup>

El estudio clásico de aprobación de Slamon y colaboradores<sup>3,4</sup> demostró un claro beneficio en la tasa de respuestas, en el tiempo a la progresión y supervivencia global con el uso de trastuzumab en 469 pacientes con cáncer de mama metastásico. Se informaron eventos adversos de insuficiencia cardíaca congestiva en 18% de las pacientes en tratamiento con trastuzumab y doxorubicina, contra 2% en el grupo de paclitaxel/trastuzumab lo cual se consideró un hallazgo no esperado respecto a estudios previos (fase II); estos resultados informaron que las terapias blanco no son inocuas y pueden generar eventos secundarios. Los mecanismos por los cuales el trastuzumab produce cardiotoxicidad no están bien definidos, y la frecuencia de los eventos dependerá del fármaco que se asocie con el anticuerpo. Debido a la alta frecuencia de toxicidad cardíaca de trastuzumab más doxorubicina, se considera una

combinación no autorizada de forma rutinaria. Sin embargo, la sustitución de esta antraciclina por epirrubicina o doxorubicina liposomal pegilada ha demostrado en investigación preliminares un perfil de seguridad aceptable, por lo que podría ser una opción terapéutica a futuro. El uso de trastuzumab más vinorelbina ha demostrado eficacia y seguridad. En estudios fase II se determinó que 4% de los pacientes en tratamiento con esta combinación presentó reducción menor de 10% de la FEVI basal y otro 4% presentó reducción menor de 20%.<sup>5</sup>

La seguridad de docetaxel con trastuzumab se evaluó en el estudio M77001 con el uso del taxano de forma semanal o trisemanal junto con el anticuerpo monoclonal. El 1%, de los pacientes presentó insuficiencia cardíaca y 17% disminución asintomática de la FEVI  $\leq 15\%$  contra 8% del grupo de pacientes en tratamiento únicamente con docetaxel.<sup>6</sup> Otros fármacos como la gemcitabina o capecitabina no mostraron incremento sustancial en la toxicidad por trastuzumab.

En el contexto de adyuvancia, el estudio HERA<sup>7,8</sup> con trastuzumab para completar uno o dos años de quimioterapia, reportó disminución de la FEVI de 7.1% en el grupo de pacientes tratados con el medicamento contra sólo 2.2% en el grupo sin éste; el 1.7% desarrolló insuficiencia cardíaca con seguimiento a dos años; el 0.6% presentó insuficiencia cardíaca severa contra 0% en el grupo control ( $p = 0.001$ ). El proyecto BCIRG 006 analizó el uso de quimioterapia con el esquema AC-docetaxel de forma secuencial en grupos con y sin trastuzumab en forma concomitante con taxano durante un año, y en un tercer grupo con docetaxel-carboplatino-trastuzumab (TCH) por un año. Los resultados de seguridad cardíaca reportaron cardiotoxicidad severa en 1%, 2.3% y 1.3% e insuficiencia cardíaca severa en 0.3%, 1.6% y 0.4% respectivamente.<sup>9</sup>

Un meta-análisis<sup>10</sup> con 11 187 pacientes en tratamiento con trastuzumab informó un riesgo relativo de cardiotoxicidad de 5.59 (IC 95%, 1.99-1.57;  $p = 0.011$ ) con una diferencia absoluta de 1.49% así como un riesgo relativo en la reducción de la FEVI  $\geq 10\%$  de 2.12 (95% IC, 1.52-2.97;  $p < 0.001$ ).

Actualmente no están definidos los factores de riesgo individuales del paciente para desarrollar eventos adversos de origen cardíaco asociados a trastuzumab, se sospecha que enfermedades preexistentes como hipertensión arterial sistémica, diabetes y arritmias junto con edad, radioterapia de tórax o dosis acumulada de antracilinas pudieran estar asociados a toxicidad. Los estudios han fallado en reportar resultados estadísticamente significativos; sin embargo uno de los reportes determinó que la edad avanzada y el uso de antracilinas podrían ser

factores importantes. Quizá lo que limita obtener resultados consistentes es que estos estudios excluyeron pacientes con cardiopatía previa, hipertensión descontrolada, entre otros estados de comorbilidad, de hecho, esto genera desconocimiento de su cardioseguridad en personas con antecedentes cardiovasculares y sólo debe ser evaluado bajo el posible riesgo/beneficio.

La única información que permite prevenir insuficiencia cardíaca es la disminución de la FEVI durante el tratamiento. La determinación de la función cardíaca en todos los casos se debe realizar mediante evaluación clínica. El uso del electrocardiograma aporta poca información debido a que en muchos casos se puede obtener un estudio con parámetros normales, aun en presencia de enfermedad cardíaca precoz o avanzada. El ecocardiograma es el método más utilizado para determinar la FEVI, sin embargo, una limitante es la variabilidad de resultados entre operadores. Se considera que un ecocardiograma de tercera dimensión sería el estudio ideal, lamentablemente no está disponible en todos los centros.

Las recomendaciones incluyen la realización de una FEVI basal y de forma trimestral para monitorear la función cardíaca. En todo paciente con FEVI basal menor de 55% se contraindica el uso de trastuzumab, y en pacientes en tratamiento, la disminución de FEVI  $\geq 10\%$  en relación a la basal o FEVI menor a 50% se recomienda suspenderlo.<sup>11</sup>

#### ▷ BEVACIZUMAB

El bevacizumab es un anticuerpo humanizado (93% humano) que se une a todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) produciendo un efecto antiangiogénico.<sup>12</sup> Sus principales indicaciones son: cáncer de mama avanzado, de pulmón, colorrectal y renal. No se considera un fármaco que produzca daño cardíaco, sin embargo diferentes estudios con pacientes bajo tratamiento con bevacizumab han informado cuadros clínicos de hipertensión y tromboembolismo. La frecuencia de hipertensión varía de 22% a 32% siendo grado 3 a 4 de 11% a 16%.<sup>13,14,15</sup> El estudio fase II de Kabbinar y colaboradores<sup>14</sup> en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con fluoropirimidinas con y sin bevacizumab, reportó diferentes porcentajes de hipertensión grado 3 a 4 relacionados a su administración. La hipertensión reportada con quimioterapia vs quimioterapia más bevacizumab a 5 mg/kg y quimioterapia más bevacizumab a 10 mg/kg fue de 3.11% y 28% respectivamente (grado 3: 0.8% y 25% no reportaron eventos grado 4) lo que sugiere estrecha relación entre dosis y toxicidad.<sup>13</sup> La hipertensión se puede presentar en cualquier momento del tratamiento,

sin embargo, un hecho interesante es que en pacientes con tratamiento prolongado (más de un año) la hipertensión tiende a disminuir.<sup>16</sup>

La frecuencia de trombosis venosa en pacientes tratados con quimioterapia vs quimioterapia más bevacizumab es la misma, a diferencia de los eventos de trombosis arterial cuya frecuencia se incrementó de 1% a 3.3% en un estudio fase III utilizando bevacizumab más irinotecán-fluoruracilo-leucovorin (IFL)<sup>15</sup> en el estudio de Kabbinar se incrementó de 4.8% a 10%;<sup>14</sup> los eventos trombóticos incluyeron infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares, entre otros. Debido a la necesidad de aclarar el riesgo de trombosis, se realizó un estudio retrospectivo con 1 745 pacientes el cual mostró incidencia global de trombosis arterial asociada a bevacizumab en 4.5% vs 2% en el grupo de sólo quimioterapia, determinando que los pacientes con mayor riesgo son mayores de 65 años y con antecedente de trombosis arterial previa.<sup>17</sup>

#### ▷ CETUXIMAB

El cetuximab es un anticuerpo dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER1). Sus principales indicaciones son: cáncer colorrectal, cáncer epidermoide de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. Se considera un fármaco no cardiotoxico, sin embargo, existen estudios que han demostrado algún tipo de toxicidad. Un estudio con más de 400 pacientes valoró el beneficio de radioterapia más cetuximab contra exclusivamente radioterapia en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello; los reportes específicos de toxicidad cardíaca incluyeron la muerte en 2% (4/208) de pacientes en el grupo de tratamiento combinado contra 0% en el grupo de sólo radioterapia. La cardiotoxicidad se presentó con intervalo de 1 a 43 días después de la última aplicación de cetuximab. En tres casos se consideró como causa “probable” de muerte un paciente con infarto de miocardio (hubo sospecha de cardiopatía preexistente en tres pacientes, el cuarto caso no tenía este tipo de antecedentes).<sup>19</sup>

Un estudio fase II con 21 pacientes evaluó el uso de cetuximab, cisplatino y radioterapia en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello, y reportó suspensión del tratamiento en dos pacientes por presentar cardiopatía isquémica, arritmias e hipotensión con la recomendación posterior de “usar con precaución” el esquema de tratamiento: cisplatino/cetuximab/radioterapia.<sup>18,19</sup>

Al cetuximab no se le considera un fármaco con importante cardiotoxicidad, no obstante se debe prescribir con vigilancia médica estrecha (cuando se asocia a radioterapia) en pacientes con antecedentes cardiovasculares.

### ▷ RITUXIMAB

El rituximab es un anticuerpo contra el receptor CD20 de uso frecuente en enfermedades hematológicas (linfomas no Hodgkin / leucemias) y autoinmunes que no se asocia a cardiotoxicidad. Diversos estudios han reportado eventos de hipotensión en aproximadamente 10% de los pacientes cuando se administra el fármaco de forma inicial (primera infusión) sin una adecuada premedicación o con administración rápida. Existen algunos casos reportados de arritmias o infartos del miocardio en pacientes con antecedentes cardiovasculares, que se “exacerbaron” durante la primera infusión.<sup>20</sup>

### ▷ LAPATINIB

El lapatinib es una molécula que se administra vía oral, actúa como inhibidor dual intracelular, junto con la tirosinasa, de los receptores Her1 y Her2. Debido a su cercana relación al trastuzumab, por su sitio de acción, sus efectos cardiovasculares secundarios se han estudiado de forma extensa.<sup>21</sup> Los resultados de toxicidad en más de 3500 pacientes tratados con lapatinib como monoterapia o asociado a otros medicamentos (capecitabina, paclitaxel, tamoxifeno, etc.) mostró baja frecuencia de eventos cardiacos en comparación con trastuzumab. La disminución reportada de la FEVI es de 1.6% con una reducción media de 18% en el grupo afectado; sin embargo, sólo en 0.2% se presentó de forma sintomática. Cuando se evaluó el uso de lapatinib en pacientes tratados previamente con trastuzumab el porcentaje de disminución de FEVI fue de 1.7% vs 1.2% tratados sólo con quimioterapia, mientras que en pacientes vírgenes a trastuzumab y antracilinas se reportó una reducción de FEVI en 1.7% de los casos siendo 0.2% sintomáticos. La mayoría de casos que presentaron efectos secundarios, ocurrieron en las primeras nueve semanas de tratamiento siendo los principales factores de riesgo: antecedente de ingesta de trastuzumab, antracilinas, radioterapia de tórax o cardiopatía previa. En casi la totalidad de los casos la toxicidad fue de fácil manejo y reversible. Es importante mencionar que la frecuencia de problemas cardiacos se encuentra por debajo de la media reportada como cardiotoxicidad asociada a quimioterapia o incluso con terapias blanco en estudios previos.<sup>22,23</sup>

### ▷ SUNITINIB

El sunitinib es un fármaco blanco que actúa como inhibidor multiblanco de tirosinasa, y está indicado como tratamiento de primera línea en cáncer renal avanzado o como terapia de segunda línea en tumores del estroma

gastrointestinal con falla a imatinib. Estudios basales y de fase III reportaron la ocurrencia de hipertensión arterial sistémica en 25% de los pacientes con cáncer renal tratados con sunitinib con dosis de 50 a 75 mg/día.<sup>24</sup> Un estudio retrospectivo reciente con 224 pacientes reportó insuficiencia cardiaca en 2.7% de pacientes que no fue reversible a pesar de suspender el medicamento, e incluso se asoció a mortalidad. Asimismo, en algunos casos se determinó insuficiencia cardiaca e hipertensión temprana en las primeras tres semanas de haberse iniciado el tratamiento.<sup>25</sup>

### ▷ SORAFENIB

El sorafenib es un fármaco de administración oral inhibidor multikinasa que actúa bloqueando o inhibiendo la Raf serina/Threonina cinasa y el receptor tirosinasa involucrado en el crecimiento tumoral y angiogénesis. Está indicado en cáncer renal avanzado y hepatocarcinoma. Los eventos de toxicidad cardiaca se consideraron raros, sin embargo, se ha reportado hasta 3% de eventos cardiológicos<sup>26</sup> incluyendo cardiopatía isquémica, hipertensión o alteraciones del ritmo cardiaco. En muchos casos se ha asociado la dislipidemia a un incremento en el riesgo cardiovascular. Evaluado de forma prospectiva en 86 pacientes (en el estudio se incluyeron pacientes en tratamiento con sunitinib y sorafenib), se observó que hasta 33.8% de los pacientes presentaron eventos cardiacos (9.4% considerados serios) lo que estaría por arriba de lo reportado inicialmente.<sup>27</sup> Por el contrario, otro estudio con 18 pacientes en tratamiento con sunitinib o sorafenib, utilizando métodos de detección preclínicos, no demostraron indicios de daño cardiaco subclínico, lo cual se consideró no esperado.<sup>28</sup> En pacientes previamente tratados con sunitinib que recibieron sorafenib como terapia de segunda línea, que presentaron dolor torácico, datos de cardiopatía isquémica y arritmia, hubo evidencia que sugirió que estos eventos en realidad pudieron estar relacionados al uso previo de sunitinib y no a sorafenib.<sup>29</sup> Actualmente se están haciendo estudios con la intención de evaluar la toxicidad cardiaca de este fármaco.

### ▷ IMATINIB

Imatinib es un agente oral de primera línea indicado en el tratamiento de leucemia mielocítica crónica (LMC) y tumores del estroma gastrointestinal. Actúa como inhibidor de la proteína tirosinasa Abelson (Abl). Reportes esporádicos determinaron la presencia de cardiotoxicidad por este fármaco con un rango de 0.1% a 1%. Un hallazgo inesperado es el reporte de 10 pacientes tratados en el MD Anderson Cancer Center que desarrollaron insuficiencia

cardiaca congestiva secundaria a imatinib (2 a 14 meses después de iniciado el tratamiento); la biopsia en dos pacientes documentó alteraciones mitocondriales y en otros, organelos sugerentes de toxicidad cardiaca. El hallazgo orienta a que la proteína Abl es necesaria para el correcto funcionamiento cardiaco y que podría ser la causa asociada a la toxicidad.<sup>30</sup> Sin embargo, el hecho de que la leucemia se presenta en sujetos mayores, puede favorecer eventos de cardiotoxicidad asociados a comorbilidades propias de la edad. Cabe resaltar que algunos autores proponen que la cardiotoxicidad reportada puede ser circunstancial y debido a otras investigaciones determinaron que dosis bajas de imatinib podrían actuar como cardioprotector.<sup>31</sup>

### ▷ ERLOTINIB / GEFITINIB

Ambos fármacos pertenecen al grupo de inhibidores de tirosincinasa; su principal indicación es cáncer de pulmón (cáncer de páncreas para erlotinib). Se han descrito eventos de toxicidad pulmonar pero no existe evidencia de cardiotoxicidad a estos fármacos.<sup>32,33</sup>

### ▷ CONCLUSIONES

El beneficio de la terapia blanco supera de forma amplia el riesgo de toxicidad; sin embargo, esto no excluye la necesidad de tener presente un potencial evento secundario de cardiotoxicidad en pacientes en tratamiento con esta nueva modalidad de fármacos. La identificación de factores de riesgo así como la estrecha vigilancia a los pacientes, son situaciones importantes para el médico tratante.

### Bibliografía

- Vincent T. En: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg S. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:97A.
- Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increase anticancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:98A.
- Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
- Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003;21(15): 2889-95.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265-74.
- Piccant-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. A randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369(9555):29-36.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M et al. BCIRG 006 trial. 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients. 29<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, 2006.
- Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nisticò C, Carlini P, Milella M et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: The dark side of the moon? A meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(2):231-9.
- Martin M, Esteve FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA et al. Minimizing Cardiotoxicity While Optimizing Treatment Efficacy with Trastuzumab: Review and expert recommendations. *Oncologist* 2009;14(1):1-11.
- Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593-9.
- Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Fehrenbacher I, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):60-5.
- Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil/leucovorin in first line metastatic colorectal cancer; results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(16): 3697-705.
- Hurwitz F, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
- Langmuir VK, Cobleigh MA, Herbst RS. Successful long-term therapy with bevacizumab (Avastin) in solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:29
- Product Monograph 2005. Hoffmann-La Roche.
- Bonner JA, Harari PM, Giral J, Azamia N, Shin DM, Cohen R et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567-78.
- FDA approved for cetuximab [on line]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-cetuximab/print?page=&keyword=>
- Pescovitz MD. Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. *Am J Transplant* 2006;6(5):859-66.
- Moy B, Goss PE. Lapatinib: Current status and future directions in breast cancer. *The Oncologist* 2006;11:1047-57.
- Perez EA, Byrne JA, Isaac W et al. Cardiac safety experience in 3127 patients treated with lapatinib. *Ann Oncol* 2006;17(suppl 9):ix70.
- Moy B, Goss PE. Lapatinib-Associated Toxicity and Practical Management Recommendations. *Oncologist* 2007;12(7):756-65.
- Grandinetti C, Goldspiel B. Sorafenib and Sunitinib: Novel Targeted Therapies for Renal Cell Cancer. *Pharmacotherapy* 2007;27(8):1125-44.
- Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112(11):2500-8.
- Bayer Pharmaceuticals. Nexavar (sorafenib) prescribing information (2006).
- Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C et al. Cardiac Toxicity of sorafenib and sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5204-12.
- Mardiak J, Mego M, Urbanova D, Mladosičević B, Postulka J, Sycova-Mila Z et al. High-resolution electrocardiography (HRECg) in detection of preclinical cardiotoxicity of sunitinib and sorafenib in renal cell carcinoma (RCC) patients. *J Clin Oncol* 2008;(Suppl) abstr 16097.
- Mego M, Reckova M, Obertova Z, Sycova-Mila Z, Brozmanova K, Mardiak J. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007;18(11): 1906-7.
- Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C et al. Cardiotoxicity of cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12(8):908-16.
- Schellings MW, Löwenberg B, Pinto YM, Strebhardt K. Another look at imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2007;356(11):1183.
- FDA approved for Erlotinib [on line]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/021743lbl.pdf>
- FDA approved for Erlotinib [on line]. Disponible en: <http://www.fda.gov/CDER/Drug/infopage/gefitinib/>