

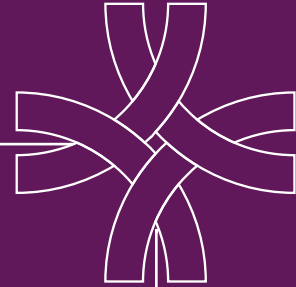
Revisión
de Fármacos:

CÁNCER GINECOLÓGICO

Entrevista Clínica y Atención Farmacéutica
al paciente oncohematológico

2022





REVISIÓN
DE FÁRMACOS

CÁNCER GINECOLÓGICO

ENTREVISTA CLÍNICA
Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



gedefo

Grupo de Farmacia
Oncológica de la **sefh**

© 2022. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA
ISBN: 978-84-09-45359-7

La presente publicación se ha desarrollado gracias a la colaboración de: Abbvie, Amgen, Astrazeneca, Clinigen, GSK, Incyte, MSD, Pfizer, Vifor Pharma y Kyowa Kirin.

Las entidades colaboradoras no han participado en la redacción, ni revisión de su contenido, que ha sido elaborado de forma independiente.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo.



Calle de Serrano, 40 - 2º Dcha
28001 - Madrid. España
Telf: 915 71 44 87

sefh@sefh.es
www.sefh.es

ÍNDICE DE AUTORES

GRUPO DE FARMACIA ONCOLÓGICA DE LA SEFH
(GEDEFO)

COORDINADORES DEL DOCUMENTO

Juan Francisco Marín Pozo

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Jaén

María José Martínez Bautista

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

AUTORES DEL DOCUMENTO

María Espinosa Bosch

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga

Pau Frías Ruiz

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia. Genesiscare, Jerez de la Frontera, Cádiz.

Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real

Rocío Gavira Moreno

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz

Susana Martín Clavo

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga

Alba Salguero Olid

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Señora de la Merced, Osuna, Sevilla

Rocío Tamayo Bermejo

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Málaga

Patricia María Rodríguez Gómez

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario San Cecilio, Granada

■ CÁNCER DE OVARIO.....	9
■ CÁNCER DE CÉRVIX.....	23
■ CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	32

FÁRMACO 1.	BEVACIZUMAB + CARBOPLATINO + PACLITAXEL	39
FÁRMACO 2.	BEVACIZUMAB + CISPLATINO + PACLITAXEL	45
FÁRMACO 3.	BEVACIZUMAB + CARBOPLATINO + GEMCITABINA	51
FÁRMACO 4.	BEVACIZUMAB + TOPOTECAN + PACLITAXEL	57
FÁRMACO 5.	CARBOPLATINO + PACLITAXEL	63
FÁRMACO 6.	CISPLATINO + PACLITAXEL	69
FÁRMACO 7.	CARBOPLATINO + DOCETAXEL	73
FÁRMACO 8.	CARBOPLATINO + GEMCITABINA	77
FÁRMACO 9.	CARBOPLATINO + DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA	81
FÁRMACO 10.	DOXORUBICINA + CISPLATINO	85
FÁRMACO 11.	TRABECTEDINA + DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA (DLP)	89
FÁRMACO 12.	TOPOTECAN + CISPLATINO	93
FÁRMACO 13.	OXALIPLATINO + CAPECITABINA	97
FÁRMACO 14.	DOXORUBICINA + CISPLATINO + PACLITAXEL	101
FÁRMACO 15.	CARBOPLATINO	107
FÁRMACO 16.	CISPLATINO	111
FÁRMACO 17.	PACLITAXEL MONOTERAPIA	115
FÁRMACO 18.	TOPOTECAN EN MONOTERAPIA ESQUEMA SEMANAL	119
FÁRMACO 19.	TOPOTECAN EN MONOTERAPIA ESQUEMA DIARIO	123
FÁRMACO 20.	NAB-PACLITAXEL MONOTERAPIA	127
FÁRMACO 21.	DOCETAXEL	131
FÁRMACO 22.	OLAPARIB	135
FÁRMACO 23.	NIRAPARIB	139
FÁRMACO 24.	RUCAPARIB	143
FÁRMACO 25.	OLAPARIB + BEVACIZUMAB	147
FÁRMACO 26.	PEMBROLIZUMAB + LENVATINIB	151
FÁRMACO 27.	PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA	157
FÁRMACO 28.	DOSTARLIMAB	161

REFERENCIAS	163
--------------------------	-----

Cáncer de OVARIO

○+ INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer de ovario en España en 2020 fue de 14,8 casos por 100.000 habitantes con un total de 3.513 casos. Entre los cánceres ginecológicos se sitúa, en incidencia, por detrás del cáncer de endometrio (27,7 casos por 100.000 habitantes) (1). Sin embargo, en cuanto a mortalidad, el cáncer de ovario es la causa de mortalidad más importante por cáncer ginecológico, siendo la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres por detrás del cáncer colorrectal, mama, pulmón y páncreas. La mortalidad en España por cáncer de ovario en 2020 alcanzó los 2.106 casos con una tasa de 8,1 casos por 100.000 habitantes (1).

La mayoría de los casos de cáncer de ovario se diagnostican en mujeres posmenopáusicas con una edad media de presentación en torno a los 60 años, diagnosticándose en mujeres premenopáusicas un 10-15% de los casos. Menos del 1% de los casos de cáncer de ovario aparecen antes de los 30 años y en estos casos se corresponden al tipo germinal (2). La mediana de supervivencia a los 5 años para el cáncer de ovario se sitúa en torno al 46% incluyendo todos los estadios y en torno al 29% para el estadio avanzado (3).

La mayoría de los cánceres de ovario son de origen epitelial (90%), constituyendo un grupo heterogéneo de neoplasias distinguiéndose cinco subtipos, seroso de alto grado (70%), endometroide (10-15%), células claras (10%), mucinoso (3-4%), seroso bajo grado (<5%) como más frecuentes. Otros tipos de cáncer menos frecuente o raros que afectan al ovario son los tumores de células germinales, tumores del estroma de los cordones sexuales y metástasis de otros tumores. En los tumores de ovario de histología mucinosa hay que descartar la posibilidad de que sean metástasis de tumores de origen gastrointestinal (4).

○+ ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las causas de la enfermedad permanecen desconocidas, se ha relacionado con la exposición a ciertos productos como el talco y el asbesto, también se ha relacionado con dieta rica en lactosa, pero sin confirmación. No se ha encontrado relación con el consumo de tabaco, alcohol o café. Es más frecuente en mujeres de raza blanca y en países industrializados. El cáncer de ovario es inexistente en la etapa prepuberal, aparece después de la menarquia con una incidencia creciente después de los 40 años y un máximo entre los 50-70 años (2).

Una de las hipótesis de su etiología se relaciona con la ovulación mantenida. La frecuencia de aparición disminuye con el aumento del número de gestaciones (5). Serían los procesos continuos de regeneración de la superficie ovárica tras la ovulación los que favorecerían los cambios metaplásicos del epitelio y su posterior degeneración (2).

Las mutaciones de BRCA1 y/o BRCA2, dos genes localizados en los cromosomas 17q y 13q, respectivamente, e implicados en la reparación del ADN son las alteraciones más comúnmente implicadas en el desarrollo de cáncer de ovario, favoreciendo la aparición de estos tumores en la misma mujer y de manera precoz. Otra alteración relacionada con el cáncer de ovario es el síndrome de Lynch II (CCHNP), causado por genes reparadores *Mismatch repair*, MMR. Las familias afectadas por este síndrome presentan, además, mayor riesgo de cáncer de colon no polipósico, de endometrio o tracto genitourinario (5).

Otras alteraciones estudiadas, aunque sin un papel claramente conocido en el desarrollo de cáncer de ovario son la expresión del receptor HER2, las mutaciones en p53, la proliferación celular (Ki67) y los receptores hormonales.

○+ FACTORES DE RIESGO

La historia familiar de cáncer de ovario es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, además en este tipo de pacientes la aparición de la enfermedad suele ser a edad más temprana (2). Otros factores de riesgo están relacionados con la hipótesis de su etiología. Así la nuliparidad, la menarquia precoz y menopausia tardía aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de ovario (5).

Actualmente se recomienda, dadas sus implicaciones pronósticas y de estrategia terapéutica, siempre el estudio germinal mutacional de BRCA1 y 2 en todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio o primario peritoneal no mucinoso (seroso, células claras, endometroide, indiferenciado y carcinosarcoma), independientemente de la edad o historia familiar. Además, en caso negativo se recomienda el estudio somático (6). Si es posible se realizará un estudio genético más amplio utilizando un panel de genes mediante NGS (secuenciación masiva) que incluya genes de la vía HR (ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D) y los genes reparadores (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EpCAM) (7).

Así mismo se ha establecido como factor protector de cáncer de ovario el embarazo, la lactancia materna y el uso de anticonceptivos orales. El uso continuado de anticonceptivos orales durante 5 años o más disminuye el riesgo de cáncer de ovario en un 50% o más, esta protección continúa en mayor o menor medida hasta 30 años después de cesar su uso (8).

○+ SIGNOS Y SÍNTOMAS

En ocasiones la primera manifestación es una masa pélvica palpable, ya sea por la propia paciente o durante un examen ginecológico rutinario (2).

En estadios iniciales el cáncer de ovario no manifiesta sintomatología o lo hace con síntomas muy inespecíficos, el diagnóstico en estos casos suele ser un hallazgo casual en un estudio ginecológico. Entre los síntomas más frecuentes que han repostado pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario con estadios I/II, antes de su diagnóstico, están: dolor y distensión abdominal, estreñimiento, sangrado vaginal, alteraciones de la menstruación, dispareunia, astenia, anorexia, náuseas dolor de espalda o polaquiuria (9).

En la enfermedad avanzada, la ascitis es la norma, asociada a distensión abdominal, náuseas, estreñimiento, plenitud postprandial, dispepsia, pirosis y aumento frecuencia miccional. El derrame pleural también es frecuente y en función de su cuantía, la disnea (10).

⊕ HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS⁽¹⁰⁾

Tras la proliferación celular inicial dentro del ovario, el cáncer epitelial tiende a diseminarse por extensión directa a estructuras adyacentes (trompa, útero, vejiga, intestino), por siembra peritoneal, por vía linfática y menos frecuente por vía sanguínea. La siembra peritoneal es la vía típica de diseminación de células en el abdomen. La variación de presión intrabdominal debida a la respiración crea una circulación entre pelvis y diafragma que facilita la dispersión de los implantes neoplásicos en toda la cavidad abdominal y diafragma obstruyendo los vasos linfáticos e impidiendo la reabsorción del líquido peritoneal, lo que ocasiona la ascitis y el derrame pleural. La diseminación por vía linfática afecta a ganglios ilíacos externos, hipogástricos e inguinales. Cuando la diseminación es por vía hematológica, origina metástasis hepáticas, pulmonares, óseas y cerebrales.

Los principales factores pronósticos del estadio I y II son el grado histológico (peor pronóstico a mayor grado) y el subtipo histológico (peor pronóstico el de células claras). Los pacientes con estadio I sin otros factores pronósticos desfavorables, tienen una supervivencia a los 5 años del 90% llegando al 80% si tiene factores de mal pronóstico o se trata de estadio II. En este tipo de pacientes la correcta estadificación quirúrgica y patológica tiene valor pronóstico, las pacientes correctamente estadificadas como estadio I tenían una supervivencia del 80-90% frente al 60% con estadio I aparente.

En pacientes con estadios III y IV la supervivencia se reduce drásticamente pasando al 35% y al 10% respectivamente. En estos casos el volumen de enfermedad residual tras la cirugía citorreductora es el principal factor pronóstico. Además del volumen residual otros factores de mal pronóstico en estadios III y IV son la edad avanzada, *performance status* (ECOG) 1-2, estado general, subtipo histológico de células claras o mucinoso y presencia de metástasis hepáticas o derrame pleural.

⊕ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de ovario en estadios iniciales en mujeres asintomáticas o con síntomas inespecíficos suele hacerse tras detectar una masa palpable en estudio ginecológico. Es de gran importancia preguntar por los antecedentes personales familiares de la paciente sobre todo los de origen ginecológico como cáncer de mama y ovario.

Además de la exploración, son precisas técnicas de imagen para descartar otro origen, entre las pruebas de imagen están la ecografía abdominal y vaginal, resonancia magnética con contraste y el TAC abdomino-pélvico.

Entre los parámetros analíticos habría que obtener el CA125, HE4 (proteína epididimal humana 4). El algoritmo ROMA correlaciona los niveles séricos de estos dos parámetros con la probabilidad de malignidad de masa anexial, aumentando la sensibilidad respecto al uso por separado de estos marcadores.

Otros parámetros útiles en el diagnóstico son el CEA y CA19.9, BHCG, AFP y LDH.

En caso de ascitis el estudio del líquido ascítico es la forma más eficiente para el diagnóstico, realizando siempre estudio citológico.

⊕ TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL

MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE OVARIO

Las opciones de tratamiento en cáncer de ovario deben valorarse dentro del marco de un equipo multidisciplinar. El tratamiento quirúrgico debe planificarse ante la sospecha diagnóstica, pero algunas veces pueden darse hallazgos incidentales durante la cirugía. En estos casos se desaconseja continuar todo el procedimiento quirúrgico completo una vez extirpado el tumor con todas las precauciones necesarias para evitar romper su cápsula o verter contenido tumoral. Está demostrado que una cirugía óptima aumenta la supervivencia de las pacientes de cáncer de ovario (11). El tratamiento quirúrgico ante la sospecha de cáncer de ovario se emplea tanto en estadios iniciales como en estadios avanzados.

Según el momento y estadio de la enfermedad podemos distinguir los siguientes tipos de cirugía (5), (12):

- ▶ Cirugía primaria o citorreducción primaria, tiene como objetivo reseca la mayor masa tumoral posible antes del inicio de cualquier otro tratamiento, adyuvante. Si se trata de un estadio precoz se realizará la correcta estadificación del tumor (cirugía de estadificación) y si es avanzado el objetivo es no dejar tumor residual macroscópico (cirugía de citorreducción).
- ▶ Cirugía de intervalo, la que se realiza tras un tratamiento quimioterápico neoadyuvante, su objetivo es una citorreducción completa.
- ▶ Cirugía secundaria, se define como el rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente un tiempo después de haber completado el tratamiento primario inicial (cirugía inicial y/o quimioterapia). La cirugía para explorar la cavidad abdominal tras un tratamiento completo de cáncer de ovario (de *second look*) no está aconsejada hoy día.

⊕ PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

En estadios precoces y mujeres jóvenes con deseo genésico no cumplido puede plantearse la cirugía preservadora de fertilidad conservando útero y ovario contralateral, pero siempre con estadificación completa que incluya linfadenectomía completa. Una vez satisfecho el deseo genésico se recomienda realizar salpingooforectomía. Los criterios establecidos para preservación de fertilidad son (13),(14):

- 1.- Edad joven, menor de 40 años
- 2.- Deseo genésico intenso
- 3.- Información precisa y aceptación de riesgos
- 4.- Estadio IA o IC1 con estadificación completa
- 5.- Carcinomas de bajo grado histológico.

♻️ RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE OVARIO

La radioterapia (RT) en cáncer de ovario se utilizaba como terapia adyuvante en caso de enfermedad micrometastásica, pero dada su toxicidad se abandonó su uso. Actualmente su uso se limita al control de síntomas o bien para tratar enfermedad metastásica localizada o recidivas locales.

Nuevas técnicas como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), terapia de arco volumétrico modulado (VMAT), la RT estereotáctica corporal (SBRT) e hiperfraccionamiento de dosis baja han hecho que la RT se esté replanteando su uso en esta enfermedad (15).

♻️ TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD PRECOZ, ESTADIOS I Y II

- ▶ La cirugía es el tratamiento fundamental en el tratamiento de los estadios precoces,
- ▶ El tratamiento adyuvante ha demostrado aumento en la supervivencia global (16) con un beneficio superior en mujeres de alto riesgo de recurrencia (estadio IA grado 3, IB o IC grado 2 o 3, cualquier tumor de células claras). El beneficio en supervivencia en pacientes de bajo riesgo plantea diferencias entre diferentes estudios no siendo claro en estadios precoces (IA y IB) de bajo grado (17).
- ▶ La terapia adyuvante debería ofertarse a pacientes de alto riesgo de recurrencia y a aquellas sub-óptimamente estadificadas (12).
- ▶ La duración del tratamiento está sujeta a debate, se aconsejan 6 ciclos en monoterapia de carboplatino y de 3 a 6 para la dupla de carboplatino-paclitaxel, teniendo en cuenta que 6 ciclos de esta última han mostrado mayor toxicidad que 3 ciclos (13).

Tabla 1: Esquemas adyuvancia (5)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍA	PERIODICIDAD	DURACIÓN
Carboplatino	Carboplatino *	4-6 AUC	1	c/ 21 día	6 ciclos
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección o hemorragia, náuseas y vómitos, anormalidades electrolíticas, nefrotoxicidad, elevación enzimas hepáticas y BUN. Tromboembolismo arterial y venoso, alteración audición y neuropatía periférica, anemia hemolítica, síndrome hemolítico urémico, enfermedad veno-oclusiva, alteraciones visuales				
Carboplatino-Paclitaxel	Paclitaxel	175 mg/m ²	1	c/ 21 día	3-6 ciclos
	Carboplatino *	4-6 AUC	1		
	Toxicidad: Alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia o infección, dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, anormalidades electrolíticas, elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, fatiga cambios ECG, tromboembolismo, mucositis, constipación, diarrea, alteración audición.				

* Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert

♠ TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA ENFERMEDAD AVANZADA, ESTADIOS III Y IV

- ▶ El tratamiento estándar para estos estadios es la cirugía primaria con citorreducción completa seguida de quimioterapia. A las pacientes que no pueda realizarse cirugía primaria por localización, volumen y/o comorbilidades en el momento del diagnóstico el tratamiento neoadyuvante es la opción.
- ▶ Para el tratamiento neoadyuvante se recomienda el esquema carboplatino-paclitaxel durante 3-4 ciclos seguido de la cirugía de citorreducción y posterior quimioterapia adyuvante hasta completar 6-8 ciclos.
- ▶ El retraso entre la cirugía y el comienzo del tratamiento quimioterápico es un factor de mal pronóstico si hay demora en el comienzo de este más allá de 5-6 semanas.
- ▶ Las diferentes opciones de tratamiento quimioterápico de primera línea incluyen:
 - Quimioterapia IV convencional
 - Quimioterapia a dosis densas, *estos esquemas han mostrado beneficio en población japonesa, los estudios confirmatorios en población caucásica no han mostrado este beneficio y sí más toxicidad.*
 - Quimioterapia combinada con antiangiogénicos
 - Quimioterapia intraperitoneal

Tabla 2: Esquemas quimioterapia primera línea enfermedad avanzada (5), (18)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
Carboplatino-Paclitaxel	Paclitaxel	175 mg/m ²	1	c/ 21 día	6 ciclos
	Carboplatino *	5-6 AUC	1		
	Toxicidad: Alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia, dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, anormalidades electrolíticas. Elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, fatiga, cambios ECG, tromboembolismo.				
Carboplatino-Doxorrubicina liposomal pegilada (19)	Doxorrubicina liposomal pegilada	30 mg/m ²	1	c/21 día	6 ciclos
	Carboplatino *	5-6 AUC	1		
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin hemorragia, alopecia, náuseas y vómitos, síndrome mano-pie, rash, trastornos electrolíticos, elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, ototoxicidad, mucositis, fatiga.				
Carboplatino-Docetaxel (20)	Docetaxel	60-75 mg/m ²	1	c/21 día	6 ciclos
	Carboplatino *	5-6 AUC	1		
	Toxicidad: Alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia, dolor musculoesquelético, mucositis, náuseas y vómitos, diarrea, reacción hipersensibilidad, anormalidades electrolíticas, elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, retención de líquidos, rash, desordenes en las uñas, fatiga, tromboembolismo.				

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
Carboplatino-Paclitaxel (dosis densas) (21)	Paclitaxel	80 mg/m ²	1,8,15	c/ 21 día	6 ciclos
	Carboplatino *	6 AUC	1		
	Toxicidad: Alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia, dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, anomalidades electrolíticas, elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, fatiga, cambios ECG, tromboembolismo.				
Bevacizumab-Carboplatino-Paclitaxel (22),(23)	Bevacizumab #	7,5-15 mg/kg	1	c/ 21 día	6 ciclos ##
	Paclitaxel	175 mg/m ²	1		
	Carboplatino*	5-6 AUC	1		
	Toxicidad: Hipersensibilidad, alopecia, dolor musculoesquelético, fatiga, neuropatía periférica, ototoxicidad, mielosupresión con o sin infección, náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, hipertensión y proteinuria, elevación enzimas hepáticas, tromboembolismo venoso, rash, daño renal, anomalidades electrolíticas, insomnio, disfonía.				
Cisplatino-Paclitaxel Intraperitoneal (24)	Paclitaxel (IV)	135 mg/m ²	1	c/21 día	6 ciclos
	Cisplatino (IP)	75-100 mg/m ²	2		
	Paclitaxel (IP)	60 mg/m ²	8		
	Toxicidad: Leucopenia, trombocitopenia, mielosupresión, eventos gastrointestinales, neurológicos, fiebre, infección, fatiga, eventos metabólicos, dolor				
<p>* Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert</p> <p># Alternativamente puede usarse Bevacizumab a dosis 7,5 mg/kg basándose en el estudio ICON-7 si bien esta dosis no se recoge en la ficha técnica aprobada para bevacizumab, en este estudio la duración máxima del tratamiento con bevacizumab fue 12 meses.</p> <p>## Después de la fase de inducción se puede continuar el mantenimiento con Bevacizumab a las dosis indicadas hasta progresión o un máximo de 15 meses de tratamiento</p>					

♻️ TRATAMIENTO MANTENIMIENTO TRAS PRIMERA LÍNEA

▶ BEVACIZUMAB

Es el primer fármaco con indicación aprobada en mantenimiento tras tratamiento inicial del cáncer de ovario con la combinación bevacizumab más carboplatino-paclitaxel. Bevacizumab es una opción a considerar en pacientes con criterios de alto riesgo como estadios III con enfermedad residual, estadios IV y estadios III inoperables muy sintomáticos por ascitis o derrame pleural (12).

La indicación en mantenimiento de bevacizumab viene respaldada por el GOG-218 (22). Al mismo tiempo se realizó y publicó el estudio ICON-7 (23) con un diseño y población de estudio diferente en el que la dosis utilizada de bevacizumab fue 7,5 mg/m² y una duración máxima del tratamiento de 12 meses. En ambos estudios hubo un aumento en la supervivencia libre de progresión en la rama de bevacizumab-carboplatino-paclitaxel durante 6 ciclos seguido de mantenimiento con bevacizumab hasta 15 ó 12 meses de tratamiento. El estudio ICON-7 también mostró mejora en supervivencia global.

▶ OLAPARIB (25), (26)

Indicaciones: En monoterapia en tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

En monoterapia en tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

En combinación con bevacizumab tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica.

Dosis: La dosis recomendada de olaparib tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg.

La dosis en cápsulas es diferente a la de los comprimidos por lo que no debe sustituirse una presentación por otra, si bien actualmente únicamente está disponible la presentación en comprimidos.

Tabla 3: Dosis y ajuste de dosis olaparib. Según forma farmacéutica y situación clínica

PRESENTACIÓN		OLAPARIB CÁPSULAS 50 MG	OLAPARIB COMPRIMIDOS 150/100 MG
INICIAL		400MG/12 (800MG/DÍA)	300MG/12 (600MG/DÍA)
Efectos Adversos	1ª Reducción	200mg/12 h (400mg/día)	250mg/12 h (500mg/día)
	2ª Reducción	100mg/12 h (200mg/día)	200mg/12 h (400mg/día)
Inhibidores CYP3A	Moderado	200mg/12 h (400mg/día)	150mg/12 h (300mg/día)
	Potente	150mg/12 h (300mg/día)	100mg/12 h (200mg/día)
Edad >75 años		No se requiere ajuste (ver dosis inicial) (Datos clínicos limitados)	
Insuficiencia Renal	Leve (ClCr: 51-80 mL/min)	No se requiere ajuste de dosis (ver dosis inicial)	
	Moderada (ClCr: 31-50 mL/min)	300mg/12 h (600mg/día)	200mg/12 h (400mg/día)
	Grave (ClCr ≤ 30 mL/min)	No se recomienda el uso de Olaparib. Sólo si el beneficio supera el posible riesgo	
Insuficiencia Hepática	Bilirubina >1,5 veces LSN	No se recomienda (No establecida eficacia y seguridad)	Por extrapolación de las cápsulas
	Leve o moderada (Clasif. A-B Child-Pugh)	Por extrapolación de los comprimidos	No necesario ajuste de Dosis
	Grave (Clasif. C Child-Pugh)	Por extrapolación de los comprimidos	No se recomienda (No establecida eficacia y seguridad)
Pacientes Caucásicos, estado funcional 2 a 4, pediátricos. No se dispone de datos o son muy limitados			

Efectos adversos frecuentes: Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, fatiga, exantema, disminución apetito, mareo, cefalea, disgeusia, tos, disnea, elevación creatinina en sangre.

Interacciones: Olaparib es sustrato del CYP3A. La Cmax se verá aumentada por inhibidores potentes del CYP3A (itraconazol, telitromicina, claritromicina, zumo de pomelo, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados (p. ej., eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo). Inductores de esta isoenzima disminuyen la Cmax (fenitoína, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y hierba de San Juan) pudiendo disminuir la efectividad de olaparib. Olaparib es inhibidor leve del CYP3A por lo que habrá que tener precaución cuando se combina con sustratos de esta isoenzima. Olaparib se ha mostrado inductor clínicamente relevante de CYP2B6, además es inductor de otras isoenzimas (CYP2C9, CYP2C19). In vitro ha mostrado ser inhibidor de P-gp, BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. por lo que no puede excluirse que pueda aumentar la exposición a sustratos de estas enzimas.

► **NIRAPARIB** (27)

Indicaciones: En tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino.

Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino.

Dosis: Para el tratamiento de mantenimiento de primera línea para el cáncer de ovario la dosis de inicio recomendada de niraparib es de 200 mg, una vez al día. Si la paciente es de un peso corporal superior a 77 kg y tiene un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento $\geq 150.000/\mu\text{L}$, la dosis de inicio recomendada es de 300 mg, una vez al día. Esta última dosis es, también, la recomendada en el tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario tras recaída pudiendo utilizarse 200 mg en caso de pacientes menores de 58 kg. No se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal leve o moderada (CrCL 51-80 mL/min) ni hepática leve. Si hay insuficiencia hepática moderada la dosis inicial es 200 mg una vez al día. No hay datos de uso en casos de insuficiencia renal grave o nefropatía terminal ni en insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), se recomienda usar con precaución en estos casos. En caso de edad ≥ 65 años no se requiere ajuste de dosis, si mayor de 75 años los datos son limitados.

Efectos adversos frecuentes: Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, epistaxis, hipersensibilidad, insomnio, hipertensión, palpitaciones, taquicardia, fatiga, fotosensibilidad, disminución apetito, mareo, cefalea, trastornos digestivos, artralgia, tos, disnea, edema periférico, elevación enzimas hepáticas.

Interacciones: Niraparib es sustrato de carboxilesterasas y UDP-glucuronosiltransferasas *in vivo*. No requiere ajuste de dosis cuando se administra concomitante con inhibidores e inductores de CYP. Es sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) sin embargo debido a su permeabilidad y biodisponibilidad elevadas no requiere ajuste de dosis cuando se administra con inhibidores de P-gp o de BCRP. M1, su principal metabolito activo no es sustrato de otros transportadores. Niraparib no es inhibidor de CYP ni de proteínas transportadores por lo que no se esperan interacciones significativas, se recomienda precaución si se administra con fármaco cuyo metabolismo depende de CYP3A4.

Tabla 4: Terapia mantenimiento según mutación

	Con Mutación BRCA	Con Mutación DRH *	BRCA wild type sin DRH o DRH desconocida
Bevacizumab	-	-	SI
Olaparib	SI	-	-
Niraparib	SI	SI	SI
Olaparib+Bevacizumab	SI	SI	-
* Detección de DRH de momento no disponible en práctica clínica habitual			

♂ TRATAMIENTO CÁNCER DE OVARIO TRAS RECAÍDA

Aproximadamente un 70% de las pacientes con cirugía óptima y administración de tratamiento en primera línea recaerán en los primeros 3 años. El tratamiento tras recaída se planteará según la respuesta al tratamiento previo, intervalo libre de enfermedad tras la primera línea, estado mutacional, posibilidad de tratamiento quirúrgico e histología. En base al intervalo libre de enfermedad, el *Gynecological Cancer Intergroup (GCIG) 4th Ovarian Cancer Consensus Meeting* distingue:

- ▶ Enfermedad platino-refractaria: paciente que progresa durante el tratamiento o dentro de las 4 semanas de la última dosis de la terapia basada en platino.
- ▶ Enfermedad platino-resistente: paciente que progresa dentro de los 6 meses de la última dosis.
- ▶ Enfermedad parcialmente platino-sensible: paciente que progresa entre los 6 y 12 meses de la última dosis.
- ▶ Enfermedad platino-sensible: paciente que progresa en un intervalo superior a los 12 meses tras la última dosis.

Tabla 5: Esquemas cáncer de ovario en recaída/recurrente Intervalo recaída > 6meses

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
Bevacizumab-Carboplatino-Paclitaxel (28)	Bevacizumab	15 mg/kg	1	c/ 21 día	6-8 ciclos #
	Paclitaxel *	175 mg/m ²	1		
	Carboplatino**	5 AUC	1		
Toxicidad: Hipersensibilidad, alopecia, dolor musculoesquelético, fatiga, neuropatía periférica, ototoxicidad, mielosupresión con o sin infección, náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, hipertensión y proteinuria, elevación enzimas hepáticas, tromboembolismo venoso, rash, daño renal, anormalidades electrolíticas, insomnio, disfonía.					
Bevacizumab-Carboplatino-Gemcitabina (29)	Bevacizumab	15 mg/kg	1	c/ 21 día	6-10 ciclos #
	Carboplatino **	4 AUC	1		
	Gemcitabina	1000 mg/m ²	1,8		
Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección, náuseas y vómitos, hipersensibilidad, alopecia, dolor musculoesquelético, fatiga, neuropatía periférica, ototoxicidad, diarrea, mucositis, hipertensión y proteinuria, elevación enzimas hepáticas, tromboembolismo venoso, rash, daño renal, anormalidades electrolíticas, insomnio, disfonía.					
Carboplatino-Paclitaxel (30)	Paclitaxel*	175 mg/m ²	1	c/ 21 día	4-6 ciclos
	Carboplatino **	5-6 AUC	1		
Toxicidad: Alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia, dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, anormalidades electrolíticas. Elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, fatiga, cambios ECG, tromboembolismo.					
Carboplatino-Gemcitabina (31)	Carboplatino **	4 AUC	1	c/ 21 día	6-10 ciclos
	Gemcitabina	1000 mg/m ²	1,8		
Carboplatino- Doxorubicina liposomal pegilada (32)	Doxorubicina liposomal pegilada	30 mg/m ²	1	c/28 día	6 ciclos ##
	Carboplatino **	5 AUC	1		
Toxicidad: Mielosupresión con o sin hemorragia, alopecia, náuseas y vómitos, síndrome mano-pie, rash, trastornos electrolíticos, elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, ototoxicidad, mucositis, fatiga.					
Trabectedina-Doxorubicina liposomal pegilada (33)	Doxorubicina liposomal pegilada	30 mg/m ²	1	c/21 día	
	Trabectedina	1,1 mg/m ²	1		
Toxicidad: Mielosupresión con o sin hemorragia, trombocitopenia, astenia, náuseas, vómitos, alteraciones enzimas hepática, síndrome mano-pie, rash, alopecia.					
* Puede sustituirse por Docetaxel 75 mg/m ² , si neuropatía o reacción de hipersensibilidad a paclitaxel					
** Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert.					
# Bevacizumab de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad.					
## En ausencia de toxicidad y en caso de estabilización o respuesta parcial existe la opción de continuar el tratamiento hasta progresión.					

Tabla 6: Esquemas cáncer de ovario en recaída/recurrente Intervalo recaída < 6meses

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
Paclitaxel +/- Bevacizumab	Paclitaxel	80 mg/m ²	1,8,15,22	c/28 día	Hasta progresión
	Toxicidad: Alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia, dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, anomalías electrolíticas, elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, fatiga, cambios ECG, tromboembolismo.				
Topotecán +/- Bevacizumab	Topotecán	4 mg/m ²	1,8,15	c/ 28 día	Hasta progresión
	Topotecán	1,25 mg/m ²	1-5	c/21 día	
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección, náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, disnea, tos, rash, anorexia, cefalea, hipersensibilidad neumonitis, obstrucción intestinal				
Doxorrubicina liposomal pegilada +/- Bevacizumab	Doxorrubicina liposomal pegilada	40 mg/m ²	1	c/28 día	Hasta progresión
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin hemorragia, alopecia, náuseas y vómitos, síndrome mano-pie, rash, trastornos electrolíticos, elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, ototoxicidad, mucositis, fatiga.				
Gemcitabina	Gemcitabina	800-1000 mg/m ²	1,8,15	c/ 28 día	Hasta Progresión
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin hemorragia, elevación enzimas hepáticas, náuseas y vómitos, síndrome gripal, proteinuria, rash, edema, dolor musculoesquelético, alopecia, diarrea				
Bevacizumab combinado con QT (34)	Los esquemas en monoterapia con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada y topotecán pueden usarse en combinación con bevacizumab en pacientes que no hayan recibido bevacizumab previamente: Si la periodicidad de QT es cada 28 días la dosis de bevacizumab recomendada es de 10 mg/kg cada 14 días. Si la periodicidad de QT es cada 21 día la dosis de Bevacizumab recomendada es de 15 mg/kg cada 21 días.				

♂ TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO TRAS RECAÍDA

El tratamiento de mantenimiento tras recaída está basado en el empleo de inhibidores de poliadenosinadifosfato ribosa polimerasa (iPARP). En el momento actual están disponibles olaparib, niraparib (descritos en el apartado 7.5) y rucaparib.

No hay datos que fundamenten el uso de iPARP en mantenimiento tras recaída si previamente se usaron en primera línea. Bevacizumab podría ser una alternativa al tratamiento de mantenimiento en los casos de recaídas donde los iPARP no sean alternativa y no se hubiese utilizado con anterioridad. En la mayoría de los casos la mejor opción es un ensayo clínico.

► Rucaparib (35)

Indicaciones: En monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino.

En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino (*indicación no financiada a 15 de noviembre de 2022*).

Dosis: La dosis recomendada es de 600 mg dos veces al día lo que hace una dosis total diaria de 1200 mg. No se requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia hepática o renal leve o moderada. En casos de insuficiencia hepática o renal graves no se dispone de datos clínicos y no se recomienda su uso. En caso de edad \geq 65 años no se requiere ajuste de dosis, si mayor de 75 años los datos son limitados.

Efectos adversos frecuentes: Neoplasias secundarias (síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda), anemia, trombocitopenia, neutropenia, disminución del apetito, elevación creatinina y enzimas hepáticas en sangre, hipercolesterolemia, disgeusia, mareo, disnea, náuseas y vómitos, reacción de fotosensibilidad, erupción, síndrome palmoplantar, fatiga.

Interacciones: Aunque el metabolismo de rucaparib *in vitro* mediado por CYP3A4 se ha demostrado lento no puede descartarse una inhibición *in vivo*, por lo que se tendrá precaución en caso de uso concomitante con inhibidores o inductores de CYP3A4. Es sustrato de P-gp y BCRP por lo que se tendrá precaución con inhibidores potentes de P-gp. Rucaparib es inhibidor moderado o leve de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A por lo que se tendrá precaución si se usan sustratos de estas enzimas de estrecho margen terapéutico. También inhibe P-gp y BCRP.

○+ TRATAMIENTO DE CÁNCER DE OVARIO NO EPITELIAL

Los cánceres de ovario no epitelial representan aproximadamente un 10% de los cánceres de ovario siendo los tumores germinales con un 2% y los tumores de estroma gonadal con un 5% los más frecuentes. Son tumores de aparición edades tempranas en torno a los 20 años y mujeres preadolescentes.

El pronóstico de las pacientes depende de la edad y del resultado de la cirugía, siendo de peor pronóstico las pacientes mayores de 45 años y aquellas con resección quirúrgica incompleta.

El abordaje quirúrgico debe realizarse teniendo en cuenta los estándares marcados en el cáncer epitelial, pudiendo estar indicada la exéresis de recidivas aisladas.

En cuanto al tratamiento sistémico, el esquema basado en cisplatino, etopósido y bleomicina (BEP) es el estándar en esta patología diferenciando según tipo de tumor y extensión la duración del tratamiento (36), tabla 7.

En caso de tumores de estroma gonadal ovárico la radioterapia puede estar indicada en caso de recaídas no operables de pelvis al igual que el tratamiento hormonal medroxiprogesterona, leuprolide (5).

Es importante valorar la preservación de fertilidad y deseo de descendencia de las pacientes dada la edad de aparición de la enfermedad en esta patología.

Tabla 7: Esquemas tratamiento cáncer ovario no epitelial (36)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
Cisplatino-Etopósido-Bleomicina (BEP)	Cisplatino	20 mg/m ²	1-5	c/ 21 día	3-4 ciclos
	Etopósido	100 mg/m ²	1-5		
	Bleomicina *	30 UI	1,8,15		
	<p>Toxicidad: Mielosupresión con o sin hemorragia, náuseas y vómitos, pérdida apetito, alopecia, reacción hipersensibilidad y dolor en el punto de inyección, diarrea, nefrotoxicidad y ototoxicidad, dolor muscular, mucositis, problemas pulmonares</p> <p>Toxicidad acumulada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino (neuropatía), • Etopósido (leucemia secundaria, si dosis > 2000 mg/m²) • Bleomicina (Fibrosis pulmonar, si más de 3 ciclos BEP) 				
Cisplatino-Etopósido (EP)	Cisplatino	20 mg/m ²	1-5	c/ 21 día	3-4 ciclos
	Etopósido	100 mg/m ²	1-5		
	<p>Toxicidad: Mielosupresión con o sin hemorragia, náuseas y vómitos, pérdida apetito, alopecia, reacción hipersensibilidad y dolor en el punto de inyección, diarrea, nefrotoxicidad y ototoxicidad, dolor muscular,</p>				
Ciclofosfamida-Doxorrubicina-Cisplatino (CAP)	Ciclofosfamida	500	1	C/ 21 día	
	Doxorrubicina	50	1		
	Cisplatino	50	1		
	<p>Toxicidad: Mielosupresión con o sin hemorragia, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, nefrotoxicidad y ototoxicidad, dolor muscular, mucositis, problemas pulmonares, toxicidad cardíaca</p>				
Carboplatino-Paclitaxel **	Paclitaxel	175 mg/m ²	1	c/ 21 día	6 ciclos
	Carboplatino ***	5-6 AUC	1		
	<p>Toxicidad: Alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia, dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, anomalidades electrolíticas. Elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, fatiga, cambios ECG, tromboembolismo.</p>				
<p>* No administrar a pacientes mayores de 40 años ni con problemas pulmonares preexistentes.</p> <p>** Puede sustituirse por docetaxel 75 mg/m², si neuropatía o reacción de hipersensibilidad a paclitaxel.</p> <p>*** Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert.</p> <p>Otros esquemas utilizados son platinos en monoterapia y la combinación de Ciclofosfamida+Doxorrubicina+cisplatino.</p>					

Cáncer de CÉRVIX

♣ INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer de cérvix o de cuello de útero en España en 2020 fue de 8,2 casos por 100.000 habitantes con un total de 1.957 casos (1), situándose por detrás del cáncer de endometrio y ovario. La incidencia a nivel mundial en 2020 se estimó 15,6 casos por 100.000 habitantes para un total de 604.127 casos, teniendo a nivel mundial incidencia muy superior al cáncer de ovario. La incidencia varía notablemente entre países industrializados frente a los países en vías de desarrollo gracias a la implantación de los programas de *screening* mediante citología vaginal (Papanicolau). La incidencia también varía con el estatus socioeconómico, en Estados Unidos se detecta un 50% más de casos en población afroamericana y latina, grupos en los que la penetración de los programas de cribado es menor la edad media de presentación está en torno a los 50 años, solo un 10% de los casos se da en mujeres de más de 75 años (37). En cuanto a mortalidad, el cáncer de cérvix se sitúa en tercer entre los cánceres ginecológicos con un total de 814 muertes en España y una tasa de 3,4 casos por cada 100.000 habitantes (1).

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide o escamoso, 80%. Sin embargo, en países industrializados se está produciendo un aumento de la incidencia de adenocarcinoma que puede alcanzar hasta un 25% en algunos de ellos. Entre las hipótesis para explicar este hecho se encuentra el uso de anticonceptivos orales y la mayor implantación de los programas de cribado en países industrializados (37). Otros tipos histológicos menos frecuentes son el de células pequeñas, el carcinoma con células de vidrio, papilar y el de células claras (38).

♣ ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El virus del papiloma humano (VPH) es la causa fundamental del cáncer de cérvix para ambos tipos histológicos (escamoso y adenocarcinoma). La exposición del dietilestilbestrol se ha relacionado con la aparición del cáncer de cérvix de células claras (38).

♣ VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO COMO CAUSA DE CÁNCER DE CÉRVIX

El VPH es un virus ADN del que se han identificado más de 100 subtipos que se transmite por vía sexual y que ocasiona lesiones proliferativas en el epitelio cutáneo y mucoso.

La infección por VPH presenta una prevalencia que oscila entre 20-40% de las mujeres en torno a 25 años. Esta incidencia desciende con la edad con la que el sistema inmunitario vence la infección. Aproximadamente un 80% de las mujeres no tiene evidencia de la infección pasados 18 meses, la reinfección por un mismo tipo de VPH es muy infrecuente. Las mujeres que presentan infección persistente por VPH son las que presentan un alto grado de padecer cáncer de cérvix. El tiempo de desarrollo de lesión premaligna a cáncer de cérvix es de 15-20 años. Los tipos más comunes de VPH detectados son los tipos 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 y 53. Sin embargo la frecuencia de detección de los mismos varía notablemente, así los tipos 16 y 18 se asocian a un 70% de los cánceres de cérvix y un 50-60% de lesiones premalignas (37).

⊕ FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo para el cáncer de cérvix se encuentra la existencia de algún déficit inmunitario, el historial sexual, los anticonceptivos orales y el tabaco. Factores como un inicio precoz de relaciones sexuales o elevado número de parejas sexuales están ligados a la infección por VPH como causa del cáncer de cérvix. Se ha asociado el uso de DIU en mujeres VPH positivas como factor que aumenta el aclaramiento del VPH posiblemente motivado por implementación de inmunidad local provocada por el dispositivo (39).

⊕ SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas relacionados con la enfermedad dependen del estadio al diagnóstico. Así en estadios tempranos pueden ser asintomáticos, o cursar con síntomas inespecíficos. En estadios más avanzados se refieren como síntomas la descarga vaginal anormal o sangrado transvaginal anormal. El dolor pélvico, edema en extremidades y síntomas de uremia son características de enfermedad avanzada (38).

⊕ HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS

La historia natural de la enfermedad está determinada por el grado de displasia en las lesiones cervicales. Las displasias leves y moderadas se resuelven en su mayoría de forma espontánea, un 2% aproximadamente de las leves y un 16% de las moderadas progresan a displasia grave o cáncer invasivo. El carcinoma invasivo se forma en la región del epitelio cervical denominada zona de transformación, una vez que atraviesa la membrana basal invade el estroma cervical. El tumor primario de cérvix puede extenderse hacia la vagina y tejidos paracervical y parametrial. Si continúa su crecimiento puede infiltrar otros tejidos pélvicos como la cavidad endometrial, la vejiga, recto y pared pélvica. El cáncer cervical puede diseminarse por vía linfática y por vía hematógena llegando en este caso a dar metástasis en pulmón, hígado y hueso (37)

El factor pronóstico más importante en el cáncer de cérvix es el estadio FIGO al diagnóstico seguido de la afectación ganglionar. Las pacientes con histerectomía y linfadenectomía que no presentan afectación ganglionar tienen una supervivencia a los 5 años del 85-96% comparado con un 64-74% si hay afectación ganglionar, además se ha comprobado que a mayor número de ganglios afectados empeora el pronóstico de la enfermedad. Otros factores pronósticos identificados son la profundidad de invasión estromal, la invasión del espacio linfovascular, volumen tumoral, tipo histológico (neuroendocrinos y células de vidrio como peor pronóstico), grado e infección persistente por VPH (37).

⊕ DIAGNÓSTICO

La manifestación de síntomas como sangrado vaginal anormal, la existencia de flujo vaginal seroso-sanguinolento o amarillento, en ocasiones maloliente, puede alertar de cáncer cervical. La exploración ginecológica puede poner de manifiesto la presencia de lesión en cérvix que debe ser biopsiada.

La valoración inicial de la paciente se debe hacer por colposcopia y exploración pélvica y rectal bajo anestesia, además es importante para seleccionar las pacientes candidatas a radioterapia. En pacientes con sintomatología urinaria y en estadios IVA, es importante realizar una cistoscopia y rectosigmoidoscopia. Las pruebas de imagen deben realizarse para determinar la presencia de metástasis a distancia (37).

El valor predictivo de la prueba VPH para lesión intraepitelial de cérvix en mujer de menos de 30 años es muy bajo, por lo que su uso como prueba de cribado en estas edades no está recomendado (39).

⊕ PREVENCIÓN Y CRIBADO DEL CÁNCER DE CÉRVIX

El programa de cribado se ha mostrado como la estrategia más efectiva para la prevención del cáncer de cérvix. La utilización de la vacuna del VPH ha mostrado disminuir la incidencia de lesiones premalignas y por tanto de la incidencia de cáncer de cérvix.

⊖ CRIBADO

La citología, técnica de Papanicolau, es el método más ampliamente utilizado y ventaja como método de cribado se basa en la lenta progresión de lesiones precancerosas a tumor invasivo, la capacidad de detección de lesiones pre-invasivas y lesiones intraepiteliales escamosas y la alta tasa de curación de estas lesiones con escasa morbilidad.

La citología tiene una sensibilidad relativamente limitada por lo que algunas organizaciones como la *American Cancer Society* (ACS) recomienda también la detección de ADN de VPH además de la citología en determinados grupos de edad.

Las recomendaciones para cribado de cáncer de cervix del *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) y de la *American Cancer Society*, *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*, y *American Society for Clinical Pathology* se muestran en la tabla 1

Tabla 1: Recomendaciones cribado en cáncer de cérvix

EDAD	USPSTF (40)	<i>American Cancer Society</i> (41)
< 21 años	No recomendado (*)	No recomendado (*)
21-29 años	Cada 3 años solo con citología cervical	Cada 3 años solo con citología cervical
30-65 años	Citología cervical cada 3 años y detección de VPH cada 5 años. Alternativamente cada 5 años citología cervical y detección de VPH	Cada 5 años citología cervical y detección de VPH
>65 años	No recomendado y no considerado como de alto riesgo si la paciente ha presentado resultados negativos en cribados previos	No necesario si anteriores cribados negativos
Tras histerectomía, si no historia previa de lesiones e histerectomía por causa benigna se recomienda suspender cribado.		
(*) <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> recomienda un cribado inicial a los 3 años tras la primera relación sexual y no más tarde de los 21 años de edad.		

♻️ VACUNACIÓN FRENTE A VPH

En España se encuentran comercializadas 3 tipos de vacuna frente al virus del papiloma humano. La composición varía entre ellas dependiendo de los tipos de VPH presentes en su composición lo que hace que tengan diferencias en cuanto a indicaciones.

▶ CERVARIX®

- **Composición:** Proteína L1 de VPH tipo 16 y 18.
- **Indicación:** En personas a partir de 9 años para la prevención de lesiones anogenitales premalignas y cáncer de cérvix y ano causados por VPH.
- **Posología:** Depende de la edad en el momento de la primera inyección.
 - 1.- De 9 a 14 años. Dos dosis de 0,5 mL, la segunda se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis.
 - 2.- A partir de 15 años. Tres dosis cada una de 0,5 mL a los 0, 1 y 6 meses. Se puede administrar con intervalos de 1 a 2,5 meses para la segunda dosis y de 5 a 12 meses para la tercera dosis en el caso de que se requiera flexibilidad.

▶ GARDASIL®

- **Composición:** Proteína L1 de VPH tipo 6, 11, 16 y 18.
- **Indicación:** En personas a partir de 9 años para la prevención de
 - 1.- Lesiones genitales precancerosas, anales precancerosas y cáncer cervical y anal relacionado con VPH.
 - 2.- Verrugas genitales (*Condiloma acuminata*) relacionadas causalmente con tipos específicos de VPH.
- **Posología:** Depende la edad en el momento de la primera dosis.
 - 1.- De 9 a 13 años se recomiendan dos dosis de 0,5 mL a los 0 y 6 meses. Si la segunda dosis se administra antes de los 6 meses se debe administrar una tercera. Puede administrarse con una pauta alternativa de tres dosis a los 0, 2 y 6 meses siempre dentro del periodo de un año para las tres dosis.
 - 2.- De 14 años en adelante se administrarán tres dosis de 0,5mL a los 0, 2 y 6 meses. Las tres dosis deben administrarse dentro del periodo de un año

▶ GARDASIL 9®

- **Composición:** Proteína L1 de VPH tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- **Indicación:** En personas a partir de 9 años para la prevención de
 - 1.- Lesiones precancerosas y cánceres que afecta al cuello de útero, vulva, vagina y ano relacionados con VPH de los tipos de la vacuna.

2.- Verrugas genitales (*Condiloma acuminata*) relacionadas causalmente con tipos específicos de VPH.

■ **Posología:** Depende la edad en el momento de la primera dosis.

1.- De 9 a 14 años se recomiendan dos dosis a los 0 y 6-12 meses. La segunda dosis se debe administrar entre los 5 y 13 meses de la primera, si la segunda dosis se administra antes de los 5 meses se debe administrar una tercera. Puede administrarse con una pauta alternativa de tres dosis a los 0, 2 y 6 meses y siempre dentro del periodo de un año para las tres dosis

2.- De 15 años en adelante se administrarán tres dosis a los 0, 2 y 6 meses. Las tres dosis deben administrarse dentro del periodo de un año.

♂ **RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA VPH DEL CONSEJO INTERTERRITORIAL DE SALUD (CISNS)**

▶ Vacunación a los 12 años.

■ Se vacunará a niñas y niños. Se administrarán 2 dosis con una separación de al menos 5-6 meses (según vacuna utilizada).

▶ Vacunación entre 13 y 18 años.

■ Se vacunará únicamente a las adolescentes que no se hayan vacunado con anterioridad o que estén parcialmente vacunadas. Se administrarán 2 dosis con separación de al menos 5-6 meses (según vacuna utilizada).

■ Si se inicia la vacunación a partir de los 14 o 15 años se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1-2, 6 meses (según vacuna utilizada).

▶ Vacunación en condiciones de riesgo.

■ Las personas con condiciones de riesgo, tanto hombres como mujeres, deberán recibir 3 dosis. Se consideran situaciones de riesgo:

- Síndrome WHIM: vacuna que cubra tipos 6 y 11.
- Infección por VIH (hasta los 26 años).
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (hasta los 26 años).
- Personas en situación de prostitución (hasta los 26 años).
- Mujeres que hayan tenido cirugía de cérvix (cualquier edad)

♂+ **TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX**

Las bases del tratamiento del cáncer de cérvix pasan por el empleo de cirugía, radioterapia y/o quimioterapia dependiendo del estadio de la enfermedad.

En estadios precoces el objetivo principal de la planificación del tratamiento es evitar la suma de estos, debido al aumento de la morbilidad de asociar el tratamiento quirúrgico con el radioterápico. La asociación de radioterapia a la cirugía ha demostrado beneficio cuando hay factores histológicos desfavorables, afectación ganglionar demostrada tras la estadificación quirúrgica y estadios localmente avanzados.

La quimioterapia puede utilizarse asociada a radioterapia en estadios iniciales (IB-IIA) y en enfermedad localmente avanzada (IIB-IV). Además, puede utilizarse con intención adyuvante, neoadyuvante y paliativa de la enfermedad.

♻ **MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE CÉRVIX**

La extensión y tipo de cirugía dependerá del estadio (I-IIA) y los deseos de preservación de fertilidad de la mujer. Si no hay intención de preservación de fertilidad la técnica a utilizar será la histerectomía con distintos tipos de radicalidad, tipo A, B o C según clasificación Querleu-Morow. En caso de deseo de preservación de fertilidad, está indicada la traquelectomía como técnica quirúrgica pues permite conservar el útero. La linfadenectomía está recomendada en el momento de la cirugía. La utilización de la técnica de ganglio centinela puede resultar recomendable para disminuir la linfadenectomía pélvica, si bien no está completamente validada por lo que debe utilizarse junto a linfadenectomía fuera de estudios controlados.

♻ **RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE CÉRVIX**

Cuando la cirugía no es una opción, el tratamiento definitivo consiste en la quimioradioterapia pélvica concomitante (basada en platino) y braquiterapia o radioterapia pélvica externa sola y braquiterapia. El tiempo de tratamiento no debe superar las 7 u 8 semanas debiendo evitarse los retrasos en el inicio del tratamiento.

La radioterapia puede usarse tras cirugía para reducir el riesgo de recurrencia en pacientes de alto riesgo.

Tabla 2: Resumen recomendaciones tratamiento cáncer de cérvix según estadios (39)

ESTADIO	TRATAMIENTO
T1a1 (IA1)	<ul style="list-style-type: none"> - Conización, histerectomía, traquelectomía - Si afectación ganglionar o estudio ganglio centinela positivo quimioradioterapia (RDT-QMT)
T1A2 (IA2)	<ul style="list-style-type: none"> - Histerectomía, traquelectomía - Si afectación ganglionar o estudio ganglio centinela positivo quimioradioterapia (RDT-QMT)
T1b1, T2a1 (IB1, IIA1)	<ul style="list-style-type: none"> - Linfadenectomía pélvica (recomendable técnica ganglio centinela) • Si ganglios positivos -> Linfadenectomía paraórtica y RDT-QMT primaria • Si ganglios negativos -> Histerectomía radical seguido de RDT si riesgo medio de medio o RDT-QMT si riesgo alto
T1b2, T2a2 (IB2, IIA2)	<ul style="list-style-type: none"> - PET-TC (estudio enfermedad ganglionar y metastásica) • Si negativo -> Linfadenectomía paraórtica y RDT-QMT • Si positivo -> RDT-QMT - Considerar cirugía para exéresis de ganglios voluminosos con intención de citorreducción

ESTADIO	TRATAMIENTO
IIB, III, IVA	- RDT-QMT ajustada a la extensión, afectación ganglionar, afectación ganglios paraórticos.
IVB	- Resección +/- RDT individualizada o terapia local ablativa +/- RDT individualizada o RDT individualizada +/- terapia sistémica. • Considerar terapia sistémica adyuvante - Si no indicado tratamiento local -> terapia sistémica o terapia paliativa
<p>(RDT-QMT) El tratamiento óptimo consiste en radioterapia externa y braquiterapia endocavitaria o endocavitaria intersticial según la respuesta tumoral evaluada mediante RM después de la RDT-QMT. Se empieza por la RDT externa, dosis total de 45-50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas y posteriormente braquiterapia. (QMT): régimen conteniendo derivado de platino (Ver esquema Tabla 3)</p>	

⊕ TRATAMIENTO SISTÉMICO QUIMIOTERÁPICO EN EL CÁNCER DE CÉRVIX

La aplicación de quimioterapia se realiza con intención quimio-sensibilizante junto a la radioterapia en estadios precoces y susceptibles de tratamiento radioterápico. Usualmente el comienzo de la administración de quimioterapia se realiza entre 24-48 horas antes del inicio de la radioterapia y se prolonga durante 6 semanas. El esquema habitualmente utilizado es:

Tabla 3: Esquema quimioterapia concurrente con radioterapia

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍA	PERIODICIDAD	DURACIÓN
Cisplatino+RT (39)	Cisplatino*	40 mg/m ²	1	c/ 7 día	6 semanas
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección o hemorragia, náuseas y vómitos, anormalidades electrolíticas, nefrotoxicidad, ototoxicidad, hiperuricemia, tromboembolismo arterial, arritmia, síndrome hemolítico urémico, neoplasias secundarias, convulsiones, reacciones hipersensibilidad, neuritis y vasculitis.				
(*) En muchos centros la dosis de cisplatino suele limitarse a 70 mg máxima. En pacientes que no toleren cisplatino, carboplatino puede ser alternativa a una dosis de 1,5 AUC con la misma periodicidad y duración que con el cisplatino.					

La quimioterapia adyuvante en cáncer de cérvix después de la quimioradioterapia no tiene un empleo rutinario. Se requieren de más estudios que demuestren la eficacia. Podría considerarse en caso de alto riesgo de recurrencia. De igual forma la quimioterapia neoadyuvante en enfermedad localmente avanzada tampoco tiene un enfoque estándar en el tratamiento del cáncer de cérvix.

Para el tratamiento paliativo del cáncer de cérvix se emplean diferentes combinaciones y/o monoterapia. La monoterapia está indicada en caso de que el paciente no haya recibido quimioradioterapia con derivados de platino. En caso de haber recibido quimioradioterapia está indicado el empleo de esquemas basados en dobletes de platino. Bevacizumab asociado a los dobletes de platino ha mostrado un aumento en la supervivencia global en el tratamiento del cáncer de cérvix avanzado o recurrente.

Como factores de pobre pronóstico para respuesta al tratamiento en la enfermedad metastásica o en recaída se encuentran el *performance status* ECOG 1-2, existencia de enfermedad pélvica, terapia previa con cisplatino concomitante con radioterapia, recurrencia dentro de un año desde el diagnóstico y población afroamericana (EEUU) (42).

Tabla 4: Esquemas quimioterapia para cáncer de cérvix

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN/OBSERVACIONES
Cisplatino- Paclitaxel- Bevacizumab (43)	Cisplatino	50 mg/m ²	1	c/ 21 día	6 ciclos #
	Paclitaxel	175 mg/m ²	1		
	Bevacizumab	15 mg/kg	1		
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección o hemorragia, neuropatía periférica, hipertensión, proteinuria, diarrea, elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, náuseas y vómitos, mucositis, alopecia, edema, hipersensibilidad, dolor musculoesquelético, fatiga, neuropatía periférica, ototoxicidad, tromboembolismo venoso y arterial, rash, convulsiones, anormalidades electrolíticas, insomnio, disfonía, cardiotoxicidad, síndrome hemolítico urémico, vasculitis, perforación gastrointestinal, constipación, fistulas, pancreatitis, neumonitis, neoplasias secundaria.				
Carboplatino- Paclitaxel- Bevacizumab (43),(44)	Carboplatino*	5 AUC	1	c/ 21 día	6 ciclos # (si terapia previa con cisplatino)
	Paclitaxel	175 mg/m ²	1		
	Bevacizumab	15 mg/kg	1		
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección o hemorragia, neuropatía periférica, hipertensión, proteinuria, diarrea, elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, náuseas y vómitos, mucositis, alopecia, edema, hipersensibilidad, alopecia, fatiga, neuropatía periférica, ototoxicidad, tromboembolismo venoso y arterial, rash, convulsiones, anormalidades electrolíticas, insomnio, disfonía, cardiotoxicidad, síndrome hemolítico urémico, vasculitis, perforación gastrointestinal, constipación, fistulas, pancreatitis, neumonitis, neoplasias secundaria.				
Cisplatino- Paclitaxel (45)	Cisplatino	50 mg/m ²	1	c/ 21 día	6 ciclos #
	Paclitaxel	135-175 mg/m ²	1		
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección o hemorragia, alopecia, neuropatía periférica, nefrotoxicidad, anormalidades electrolíticas, ototoxicidad, hipersensibilidad, diarrea edema, elevación enzimas hepáticas, tromboembolismo arterial y venoso, cardiotoxicidad, arritmia, síndrome hemolítico urémico, convulsiones pancreatitis, neumonitis.				
Carboplatino- Paclitaxel (44)	Carboplatino *	5 AUC	1	c/ 21 día	6 ciclos # (si terapia previa con cisplatino)
	Paclitaxel	175 mg/m ²	1		
	Toxicidad: Alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia, dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, anormalidades electrolíticas. Elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, fatiga, cambios ECG, tromboembolismo.				
Topotecan- Paclitaxel- Bevacizumab (43)	Topotecan	0,75 mg/m ²	1-3	c/21 día	6 ciclos # (si no candidata a terapia con derivados de platino)
	Paclitaxel	175 mg/m ²	1		
	Bevacizumab	15 mg/kg	1		
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección o hemorragia, neuropatía periférica, hipertensión, proteinuria, náuseas y vómitos, mucositis, diarrea, dolor abdominal, elevación enzimas hepáticas, fallo renal, edema, hipersensibilidad, alopecia, fatiga, neuropatía periférica, ototoxicidad, tromboembolismo venoso y arterial, rash, convulsiones, anormalidades electrolíticas, insomnio, disfonía, cardiotoxicidad, síndrome hemolítico urémico, vasculitis, perforación gastrointestinal, constipación, fistulas, pancreatitis, neumonitis, neoplasias secundaria, osteonecrosis, encefalopatía.				
* Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert.					
** Puede utilizarse una pauta de cisplatino de 25 mg/m ² (D 1-3) o en pacientes que no toleren cisplatino puede usarse carboplatino a una dosis de 5-6 AUC.					
# La duración de los tratamientos se mantiene hasta un máximo de 6 ciclos para no respondedores, si respuesta parcial pueden continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. Si respuesta completa puede suspenderse el tratamiento.					

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN/OBSERVACIONES
Topotecan-Paclitaxel (43) <i>(si paciente no candidato a cisplatino)</i>	Topotecan	0,75 mg/m ²	1-3	c/21 día	6 ciclos # <i>(si no candidata a terapia con derivados de platino)</i>
	Paclitaxel	175 mg/m ²	1		
Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección o hemorragia, neuropatía periférica, náuseas y vómitos, mucositis, diarrea, dolor abdominal, elevación enzimas hepáticas, hipersensibilidad, alopecia, fatiga, neuropatía periférica, rash, alteraciones uñas, dolor músculo esquelético.					
Cisplatino-Topotecan (46)	Cisplatino	50 mg/m ²	1	c/21 día	6 ciclos #
	Topotecan	0,75 mg/m ²	1-3		
Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección o hemorragia, náuseas y vómitos, neurotoxicidad, ototoxicidad, nefrotoxicidad, cardiotoxicidad, anormalidades electrolíticas, alopecia, fatiga, diarrea, rash, enfermedad pulmonar intersticial, tromboembolismo arterial, hemólisis.					
Cisplatino-Etopósido (47)	Cisplatino **	75-80 mg/m ²	1	C/21 días	4-6 ciclos # <i>(si histología de células pequeñas)</i>
	Etopósido	80-100 mg/m ²	1-3		
Toxicidad: Náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, nefrotoxicidad, anormalidades electrolitos, ototoxicidad, mielosupresión con o sin infección o hemorragia, fatiga, reacciones hipersensibilidad, tromboembolismo, neumonitis síndrome hemolítico urémico, rash.					
* Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert.					
** Puede utilizarse una pauta de cisplatino de 25 mg/m ² (D 1-3) o en pacientes que no toleren cisplatino puede usarse carboplatino a una dosis de 5-6 AUC.					
# La duración de los tratamientos se mantiene hasta un máximo de 6 ciclos para no respondedores, si respuesta parcial pueden continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. Si respuesta completa puede suspenderse el tratamiento.					

Recientemente la EMA ha aprobado la combinación de pembrolizumab con quimioterapia con o sin bevacizumab en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 ≥ 1 , aunque esta indicación no está financiada a 15 de noviembre de 2022.

Los esquemas en monoterapia pueden tener utilidad en caso de pacientes que no toleren la terapia de combinación o en segunda o siguientes líneas de tratamiento. Entre estos esquemas se encuentra el tratamiento con cisplatino o carboplatino, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, ifosfamida, pemetrexed, topotecán, vinorelbina, bevacizumab.

La inmunoterapia en tumores PD-L1 positivos, MSI-H/dMMR o TMB-H y las terapias dirigidas para NTRK también pueden resultar útiles en determinadas situaciones y en el contexto de protocolos de investigación.

Cáncer de ENDOMETRIO

➤ INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de endometrio, comúnmente llamado cáncer de útero o de cuerpo uterino es la neoplasia maligna más frecuente de la pelvis en mujeres de países desarrollados. Más del 90% de los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años, con una mediana de edad de 63 años, aunque hay un 4% de mujeres menores de 40 años con cáncer de endometrio (1). En 2021 se diagnosticaron en España 6.923 nuevos casos (48), siendo responsable del 3,4% del total de muertes por cáncer (49).

La incidencia de este tipo de cáncer está aumentando en los últimos años debido principalmente al aumento de esperanza de vida y a la obesidad, junto con otros factores de riesgo como el uso de terapia hormonal sustitutiva o tamoxifeno (50), (51).

Se distinguen 2 tipos de carcinoma (tipo I y tipo II). Los carcinomas tipo I están presentes en el 75-80% de los casos, suelen darse en mujeres más jóvenes y generalmente son poco agresivos, originándose a partir de una hiperplasia previa y son estrógeno-dependientes. Los carcinomas tipo II son más agresivos y suelen aparecer de forma espontánea. Se presentan en edades más avanzadas y no tienen relación con los estrógenos, este tipo incluye los tumores endometrioides grado III y otras histologías: seroso, células claras, escamoso, mucinoso, células transicionales e indiferenciado (51), (52).

Estos dos tipos son diferentes en cuanto a histología, pronóstico y tratamiento (53):

Además de esta clasificación tradicional propuesta por Bokhman (52) en base a datos epidemiológicos, hay otras basadas en los subtipos histopatológicos, como la propuesta por la OMS (4) y en marcadores moleculares (54):

	TIPO I	TIPO II
Frecuencia	60-70%	30-40%
Capacidad reproductiva	Disminuida	No afectada
Inicio menopausia	Después de los 50 años	Antes de los 50 años
Patología endometrial	Hiperplasia	Atrofia
Asociación a estrógenos	Si	No
Asociación a obesidad, hiperlipemia y diabetes mellitus	Si	No
Grado tumoral	Bajo (1-2)	Alto (3)
Invasión miometrial	Superficial	Profunda
Potencial diseminación ganglionar linfática	Bajo	Alto
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Sensibilidad a progestágenos	Alta	Baja
Supervivencia a 5 años	86%	59%
Tipo histológico	Endometriode	Seroso
Expresión de receptores a estrógenos y/o progestágenos	Alta	Baja
Estadio al diagnóstico	Iniciales (FIGO I-II)	Avanzado (FIGO III-IV)

IMS: inestabilidad de microsatélites

Los carcinomas tipo I suelen ir asociados a alteraciones genéticas en PTEN, KRAS, CTNNB1 y MLH1 mientras que los carcinomas tipo II suelen portar mutaciones en TP53 y sobreexpresión de HER2 (55).

	BOKHMAN	OMS	THE CANCER GENOMA ATLAS
Tipo clasificación	Clínico-epidemiológica	Histológica	Características genómicas
Categorías	Tipo I	Endometriode	POLE (ultramutado), IMS (hipermutado), número de copias bajo (endometriode), número de copias alto (seroso-like)
	Tipo II	Seroso células claras	Número de copias alto (seroso-like)

⊕ FACTORES DE RIESGO (51), (56),(57), (58)

El principal factor de riesgo para el carcinoma endometrial un exceso de estrógenos ya sea endógeno o exógeno. El síndrome de Lynch constituye un factor de riesgo genético.

Algunos de los factores de riesgo son los siguientes:

- ▶ Terapia hormonal sustitutiva: su utilización multiplica el riesgo de cáncer de endometrio de 10 a 20 veces.
- ▶ Tamoxifeno: ha demostrado en varios estudios un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en las pacientes en tratamiento con este fármaco. El ensayo clínico fase III NSABP-P-1, con un seguimiento a largo plazo encontró que el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio fue un 29% mayor en las pacientes tratadas con tamoxifeno durante 5 años o más en comparación con las pacientes posmenopáusicas tratadas con placebo, aunque no fue estadísticamente significativo (59). El ensayo ATLAS en cáncer de mama evaluó 10 años frente a 5 años de tamoxifeno y encontró que el riesgo acumulativo de cáncer de endometrio durante los años 5-14 fue del 3,1% (mortalidad 0,4%) para las mujeres aleatorizadas a 5 años frente al 1,6% (mortalidad 0,2%) para control. A pesar del mayor riesgo de cáncer de endometrio, la reducción de la recurrencia del cáncer de mama y la mortalidad superó este riesgo. Sin embargo, cuando se analizan estos datos en función de si las pacientes eran o no menopáusicas, los efectos del tamoxifeno varían. Las mujeres premenopáusicas que toman tamoxifeno no corren riesgo de desarrollar cáncer invasivo, mientras que las mujeres posmenopáusicas si (60).
- ▶ Obesidad, se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer endometrial.
- ▶ Menarquia precoz o menopausia tardía: puede ser un factor de riesgo al existir una exposición prolongada de estimulación estrogénica.
- ▶ Pacientes con diabetes mellitus e hipertensión también presentan un riesgo elevado de desarrollar cáncer de endometrio, aunque puede haber una asociación con la obesidad.

⊕ SIGNOS Y SÍNTOMAS (56), (57)

Suele debutar con un sangrado uterino anormal, que está presente en el 75-90% de los casos, sobre todo en pacientes postmenopáusicas o con factores de riesgo. La pérdida de sangre en mujeres postmenopáusicas se asocia con cáncer de endometrio hasta en un 20% de los casos. En caso de mujeres premenopáusicas suelen presentarse pérdidas intermenstruales o menstruaciones anómalas y/o abundantes.

⊕ DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

Suele realizarse mediante una ecografía transvaginal (51), donde se observa un aumento de grosor del endometrio e irregularidad de la línea endometrial. Se recomienda utilizar un punto de corte de 3 mm para la realización de una biopsia endometrial en pacientes sintomáticas. Si la biopsia fuera negativa y persiste la clínica, se recomienda realizar una histeroscopia diagnóstica y biopsia dirigida o legrado uterino. Para la valoración de los factores de riesgo uterinos, tales como el tamaño, la invasión miometrial, la afectación del estroma cervical y del tercio uterino inferior, se recomienda una resonancia magnética y la ecografía transvaginal/transrectal, no siendo superior ninguna de ellas (57).

El estadio es quirúrgico, según la clasificación de FIGO, 2009 (58).

Carcinoma <i>in situ</i> : no visible en RM		
Estadio I: Tumor confinado al cuerpo del útero	IA	No invasión del miometrio o inferior a la mitad
	IB	Invasión del miometrio igual o superior a la mitad
Estadio II: Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero		
Estadio III: Extensión local y/o regional del tumor	IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos
	IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
	IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o para aórticos
	IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
	IIIC2	Ganglios para aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
Estadio IV: Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto y/o metástasis a distancia	IVA	Tumor que invade mucosa vesical y/o rectal
	IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales

Hoy en día para un correcto diagnóstico y cribado se recomienda la determinación de marcadores moleculares, como sistemas de reparación del ADN por apareamiento erróneo (mismatch repair o MMR), inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o mutaciones del dominio exonucleasa de POLE (POLEmut). Estos marcadores moleculares nos permitirán diferenciar la enfermedad según el pronóstico (riesgo bajo, intermedio o alto), junto con otros factores de riesgo. Las pacientes con mutación en POLE suelen tener un riesgo favorable.

♣ TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO (50), (61)

El objetivo del tratamiento es la curación, siendo esta posible en los estadios iniciales.

La mayoría de las pacientes con cáncer de endometrio tienen bajo riesgo de recurrencia y se manejan con cirugía solamente. A la hora de establecer un tratamiento adyuvante hay que tener en cuenta los grupos de riesgo.

GRUPOS DE RIESGO	
Bajo	Estadio I A G1-2 (tipo I) sin IELV
Intermedio	Estadio IB G1-2 (tipo I) sin IELV
Alto-Intermedio	Estadio IA G3 (tipo I) con o sin IELV Estadio I G1-2 (tipo I), independientemente del nivel de invasión miometrial con IELV positivo
Alto	Estadio IB G3 (tipo I) con o sin IELV, Estadio II, Estadio III (tipo I) sin enfermedad residual. Tipo II
Avanzado	Estadio III con enfermedad residual y estadio IVA
Metastásico	Estadio IVB

IELV: invasión del espacio linfovascular

♣ ESTADIOS I-II

En estadios tempranos el tratamiento es quirúrgico, mediante histerectomía total con salpingooforectomía bilateral. Se puede considerar el análisis de ganglios linfáticos centinela en pacientes seleccionados. En pacientes premenopáusicas < 45 años se puede considerar la preservación ovárica, salvo en pacientes con historial de cáncer familiar con riesgo de cáncer de ovario (BRCA mutado, síndrome de Lynch, etc).

En pacientes de bajo riesgo no está recomendado el tratamiento adyuvante.

En pacientes de riesgo intermedio se recomienda radioterapia externa y/o braquiterapia. Cuando se administre radioterapia adyuvante se recomienda dentro de las 12 semanas posteriores a la cirugía.

En pacientes de alto riesgo el estándar de tratamiento es radioterapia externa concomitante con quimioterapia o administrada de forma secuencial. El esquema que suele utilizarse de forma concomitante a la radioterapia es cisplatino 50 mg/m² semanal. La radiación adyuvante después de la cirugía para pacientes con un alto riesgo de recurrencia reduce el riesgo de recurrencias pélvicas locales, pero no mejora la supervivencia general. La quimioterapia sola puede ser una alternativa en algunos casos.

♣ ESTADIOS III-IV

En la enfermedad avanzada debe considerarse la citorreducción en los casos en que sea posible una resección completa con aceptable morbilidad para las pacientes. En tumores irresecables, se puede considerar radioterapia externa, braquiterapia y/o quimioterapia neoadyuvante.

La quimioterapia de elección es la combinación de carboplatino AUC 5-6 más paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos, en base a un ensayo clínico fase III que comparó este doblete con carboplatino, paclitaxel y antraciclinas, siendo la eficacia similar en ambos brazos, pero mayor toxicidad para el triplete (62). En pacientes en los que esté contraindicado paclitaxel, puede considerarse la sustitución por docetaxel.

No existe una terapia de elección en segunda y sucesivas líneas. Siempre que sea posible, se debería ofrecer a las pacientes la participación en un ensayo clínico.

Son opciones válidas monoterapia con paclitaxel semanal 80 mg/m², doxorubicina 60 mg/m² cada 21 días o doxorubicina liposomal 50 mg/m² cada 28 días.

Bevacizumab a 15 mg/kg en monoterapia o en combinación con quimioterapia, aunque no es tratamiento estándar en primera ni segunda línea, puede ser una opción en líneas posteriores en pacientes donde no esté contraindicado.

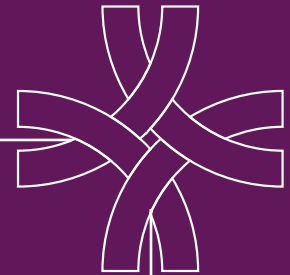
Recientemente la EMA ha autorizado dostarlimab 500 mg cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de 1000 mg cada 6 semanas, en pacientes con MSI-H/MMRd en recaída que han progresado durante o después de un tratamiento basado en platino (63).

El retratamiento con carboplatino más paclitaxel puede considerarse en aquellos casos en que haya habido un intervalo libre de enfermedad de más de 8 meses (64).

Los inhibidores de punto de control inmunitario han mostrado actividad en carcinoma endometrial. Pembrolizumab en monoterapia está autorizado en pacientes con MSI-H/MMRd que hayan progresado a terapia previa con platino, en base a los resultados de un ensayo clínico fase II que incluyó diferentes tipos de tumores sólidos que habían progresado a la terapia convencional (65). La combinación de pembrolizumab con lenvatinib está indicada para el tratamiento del carcinoma de endometrio avanzado o recurrente en adultos que hayan progresado a platino, en cualquier contexto y que no sean candidatos a cirugía curativa o radiación, en base a un estudio fase III en el que la combinación de pembrolizumab y lenvatinib mostró beneficio, tanto en supervivencia libre de progresión como en supervivencia global, respecto a doxorubicina o paclitaxel en monoterapia, aunque tampoco se encuentra financiada actualmente para segunda línea en pacientes sin MSI-H/MMRd, en base a un ensayo clínico fase II donde encontraron un 36% de respuestas (66).

Un 30% de los carcinomas uterinos expresan HER2, por lo que podrían beneficiarse de la terapia con trastuzumab en base a un ensayo clínico fase II que encontró un incremento en la supervivencia libre de progresión de 4.6 meses para la combinación de carboplatino más paclitaxel más trastuzumab, frente a la quimioterapia sin trastuzumab (67), aunque esta indicación tampoco está disponible en España.

En el caso de pacientes con carcinomas de bajo grado, sin enfermedad rápidamente progresiva, el tratamiento hormonal consigue respuestas hasta en el 55% de los casos (68). La terapia de elección son los progestágenos, aunque de manera alternativa se pueden utilizar inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno y fulvestrant. En estas pacientes se debe considerar profilaxis con heparina de bajo peso molecular para evitar eventos tromboembólicos.



FICHAS FÁRMACOS



FÁRMACO

BEVACIZUMAB + CARBOPLATINO + PACLITAXEL

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Cáncer de ovario avanzado, primario peritoneal o de las trompas de Falopio, con alto riesgo de recaída (estadio III con cirugía subóptima >1cm de enfermedad residual), estadio III irresecable o estadio IV en los que no esté planteada cirugía de intervalo.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADAS:** Paclitaxel: 175 mg/m² + Carboplatino 5-6 AUC + Bevacizumab 15 mg/m² día 1 de un ciclo cada 21 día, hasta un total de 6 ciclos o hasta 9 si no hay respuesta completa pero la paciente está en respuesta. Bevacizumab hasta progresión o un máximo de 15 meses de tratamiento.
 - Dosis carboplatino (mg)= AUC diana (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25].
 - Para carboplatino, se podría considerar la utilización de 6 AUC de inicio o escalar a esta AUC en pacientes con buen estado funcional. Si radiación pélvica previa utilizar AUC de 5.
 - La ficha técnica de bevacizumab solo recoge la dosis de 15 mg/kg si bien hay datos del estudio ICON-7 en el que bevacizumab se emplea a dosis de 7,5 mg/kg en pacientes de cáncer de ovario tras cirugía y alto riesgo en los que existe beneficio frente al esquema sin bevacizumab.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - Paclitaxel y Carboplatino:

	CARBOPLATINO	PACLITAXEL
Neutrófilos 0,5 a <1x 10 ⁹ /L o plaquetas 50 a <100x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación	Retrasar el tratamiento hasta recuperación
Neutrófilos <0,5x 10 ⁹ /L o plaquetas <50x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación y considerar reducir dosis un 25%	Retrasar el tratamiento y tras recuperación y considerar reducir dosis un 25%
Neuropatía periférica grado 2	Sin cambios	Reducir la dosis un 25%, si persiste un 50%
Neuropatía periférica grado 3	Sin cambios	Suspender el tratamiento
Otras toxicidades grado 3 no hematológicas	Retrasar hasta toxicidad ≤grado 2 y reiniciar con disminución de 1 AUC	Retrasar hasta toxicidad ≤grado 2 y reiniciar con disminución del 25%
Toxicidad no hematológica grado 4	Suspender el tratamiento	Suspender el tratamiento
Cualquier grado de edema macular cistoide	Sin cambios	Suspender el tratamiento

- Bevacizumab: no se recomienda la reducción de dosis en caso de aparecer reacciones adversas. Si es necesario, se interrumpirá el tratamiento o se omitirá una dosis.

BEVACIZUMAB	
Proteínas en orina de 24 (g/24h)	
≤2	100% de la dosis
>2 y <4	Interrumpir el tratamiento y realizar otra determinación en orina de 24h a las 2 semanas. Reiniciar a la misma dosis cuando sea ≤2
>4	Suspender el tratamiento
Presión sanguínea (mmHg)	
≤150/100	100% de la dosis
>150/100 asintomático	100% de la dosis. Notificar al médico y comenzar o ajustar tratamiento antihipertensivo
Crisis hipertensiva	Suspender el tratamiento

- El tratamiento con bevacizumab se interrumpirá definitivamente en caso de:
 - Perforación gastrointestinal.
 - Desarrollo de fístulas de grado 4.
 - Heridas por cualquier causa, ya que bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización de heridas.
 - Hipertensión significativa que no se controla con tratamiento antihipertensivo.
 - Desarrollo de proteinuria de grado 4.
 - Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
 - Hemorragia grado 3-4.
- Disfunción renal:

	CARBOPLATINO	PACLITAXEL	BEVACIZUMAB
FG 20-50 ml/min	Utilizar fórmula de Calvert	Sin cambios	Sin cambios
FG ≤20ml/min	No administrar	Sin cambios	Sin cambios
Si incremento significativo de creatinina (>20%) o > LSN	Recalcular la FG y la dosis de carboplatino utilizando la Fórmula de Calvert.	Sin cambios	Sin cambios

- Disfunción hepática:

			PACLITAXEL	CARBOPLATINO	BEVACIZUMAB
GPT		Bilirrubina total			
<10 LSN	y	≤1,25 LSN	175mg/m ²	Sin cambios	Sin cambios
<10 LSN	y	1,26-2 LSN	135mg/m ²		
<10 LSN	y	2,01-5 LSN	90mg/m ²		
≥10 LSN	y/o	>5 LSN	No administrar		

- Pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustes de dosis, aunque tienen más riesgo de presentar toxicidad severa. Puede ser necesario utilizar una dosis más baja de carboplatino.

▶ **REVISAR:**

- Hemograma.
- Función renal (incluidos electrolitos).
- Función hepática.
- Proteinuria.
- Presión sanguínea y pulso.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ **Bevacizumab** se administra en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada la segunda puede administrarse en 60 minutos y si ésta es también tolerada, la tercera y posteriores pueden administrarse en 30 minutos. Es solo compatible con SF. Monitorizar la presión sanguínea durante la administración.
- ▶ **Paclitaxel:**
 - Se administra en perfusión de 3h utilizando un filtro de 0,22 micras de baja adsorción de proteínas.
 - Vigilar reacciones de hipersensibilidad. Son más frecuentes durante los dos primeros ciclos en los primeros 30 minutos. Para la prevención de estas reacciones utilizar antiH1, antiH2 y corticoides como premedicación.
 - *Nota: Algunos estudios han valorado la posibilidad de eliminar la profilaxis con antiH2 (69).*
 - La administración de paclitaxel se realizará antes de la de carboplatino.
 - Monitorizar la presión sanguínea y el pulso durante la infusión.
 - Es un fármaco irritante con propiedades vesicantes.
- ▶ **Carboplatino:**
 - Se administra en perfusión intravenosa entre 30 y 60 minutos.
 - Vigilar reacciones de hipersensibilidad. El riesgo de hipersensibilidad se incrementa con el número de ciclos administrados.
- ▶ **Emetogenicidad:** se considera un protocolo moderadamente emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor NK1, antagonistas del receptor 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo medicamentos de venta libre, medicina alternativa y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - **Bevacizumab:** La administración junto a antraciclinas puede potenciar el efecto cardiotoxico y con irinotecán aumentar su toxicidad. El tratamiento combinado con sunitinib puede producir anemia hemolítica microangiopática y con sorafenib incrementar el riesgo de toxicidad, especialmente el síndrome mano-

pie. La administración con derivados de platino o taxanos puede incrementar el riesgo de mielosupresión ± infección o sangrado. Riesgo de toxicidad aditiva con otros fármacos que puedan producir perforación GI (AINEs, corticoides).

- **Carboplatino:** Evitar la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos u ototóxicos por toxicidad asociativa. El orden de administración influye en el desarrollo de mielosupresión, debe administrarse en primer lugar el paclitaxel en esta combinación.
- **Paclitaxel:** Es metabolizado a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C8 por lo que sus concentraciones plasmáticas pueden verse afectadas si se administra con fármacos inhibidores, inductores o sustratos de estas isoenzimas. Metronidazol y disulfiram si el excipiente incluye alcohol.
- Administrar en primer lugar en regímenes combinados con derivados de platino o ciclofosfamida y en segundo lugar combinado con doxorubicina para disminuir la toxicidad.
- **General:** warfarina y NACOs (puede verse afectado el efecto anticoagulante), digoxina (disminución de niveles de digoxina), antiepilépticos pérdida de eficacia o toxicidad), vacunas (disminución de las respuestas a las vacunas o aumento del riesgo de infección por vacunas vivas).

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar rápidamente si nota algún síntoma relacionado con la administración.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
Hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar signos de sangrado (encías, epistaxis, heces...). • Prevenir cortes y heridas. • Si el sangrado es severo o no para acudir a urgencias.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 minutos al día).
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol. • No administrar AINEs por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteración función renal y/o hepática	• Seguimiento analítico estrecho.
Alteraciones hidroelectrolíticas	• Monitorizar magnesio, potasio, calcio y sodio.
Ototoxicidad	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota o pérdida de audición.
Edema	• Ingerir dieta baja en sal. • Evitar ropa ajustada. • Elevar las piernas.
Alopecia	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Proteinuria	• Monitorizar con tiras reactivas para proteínas en orina. • Vigilar aumento de peso, edema en cara, piernas o cuello.
Hipertensión	• Controlar la tensión de forma periódica. • Puede ser necesario el tratamiento con fármacos antihipertensivos.

PRECAUCIONES

- ▶ Pacientes extensamente tratadas, que tienen ECOG>1 y de edad avanzada.
- ▶ Pacientes con alteración de la función renal o que están recibiendo otros fármacos nefrotóxicos.
- ▶ Paclitaxel contiene alcohol que combinado con los antihistamínicos puede producir sueño, podría influir en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.
- ▶ Síntomas clínicos de obstrucción o afectación intestinales por TC.
- ▶ Vigilar Tensión arterial y proteinuria.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Historia de hipersensibilidad severa a bevacizumab, derivados de platino o paclitaxel (incluyendo otros fármacos que posean en su formulación Cremophor EL).
- ▶ Pacientes con insuficiencia renal severa preexistente.
- ▶ Pacientes con mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ Cirugía mayor en las 4 semanas anteriores, heridas que requieran cicatrización.
- ▶ Diátesis hemorrágica.
- ▶ Hipertensión no controlada o enfermedad cardiovascular activa incluyendo ICC.
- ▶ Historia reciente de obstrucción intestinal maligna, fistula o perforación gastrointestinal.
- ▶ Embarazo o lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.

- ▶ Informar al paciente de los síntomas más frecuentes relacionados con las reacciones de hipersensibilidad (disnea, dolor en el pecho, rubor o taquicardia), para que si se produce cualquiera de ellos avise inmediatamente.
- ▶ Incidir en la importancia de mantener una hidratación adecuada antes, durante y en las 24h posteriores a la administración de carboplatino.
- ▶ Utilizar una contracepción adecuada para ambos sexos, durante el tratamiento, y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

FÁRMACO

BEVACIZUMAB + CISPLATINO + PACLITAXEL

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Alternativa al esquema bevacizumab carboplatino paclitaxel para pacientes alérgicas a carboplatino en:
 - Tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) epitelial de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario.
 - Cáncer de cérvix avanzado.
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADAS:** Bevacizumab 15 mg/kg + Paclitaxel 175 mg/m² + Cisplatino 75 mg/m² (50 mg/m² para cáncer de cérvix) día 1 de un ciclo cada 21 días, hasta un total de 6 ciclos y posterior mantenimiento con bevacizumab hasta progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses de tratamiento.
- ▶ La ficha técnica de bevacizumab sólo recoge la dosis de 15 mg/kg si bien hay datos del estudio ICON-7 en el que bevacizumab se emplea a dosis de 7,5 mg/kg en pacientes de cáncer de ovario tras cirugía y alto riesgo en los que existe beneficio frente al esquema sin bevacizumab. Para cáncer de cérvix la dosis de mantenimiento con bevacizumab es de 15 mg/kg cada 21 días.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - Toxicidades:

	CISPLATINO	PACLITAXEL
Neutrófilos 0,5-1 x 10 ⁹ /L o plaquetas 75-100 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y continuar tratamiento a dosis completa. Si recuento de neutrófilos <0,5x10 ⁹ /L retrasar y considerar reducción de dosis de ambos fármacos un 25%.	
Neuropatía periférica grado 2	Sin cambios	Reducir la dosis a 135 mg/m ²
Neuropatía periférica grado 3	Sin cambios	Suspender el tratamiento

- Función renal:
 - Aclaramiento de creatinina ≥60 mL/min: sin cambios.
 - Aclaramiento de creatinina 45-59 mL/min: modificar dosis de cisplatino al 75%.
 - Aclaramiento de creatinina <45 mL/min: no administrar cisplatino.

- Función hepática:

ALT		BILIRRUBINA	DOSIS PACLITAXEL
<10 x LSN	y	≤1,25 x LSN	175 mg/m ²
<10 x LSN	y	1,26-2 x LSN	135 mg/m ²
<10 x LSN	y	2,01-5 x LSN	90 mg/m ²
≥10 x LSN	y/o	>5 x LSN	NO RECOMENDADO

LSN: Límite superior del valor normal.

- **Bevacizumab:** no se recomienda la reducción de dosis en caso de aparecer reacciones adversas. Si es necesario, se interrumpirá el tratamiento o se omitirá una dosis. El tratamiento se interrumpirá definitivamente en caso de:
 - Perforación gastrointestinal.
 - Desarrollo de fístulas de grado 4.
 - Heridas por cualquier causa, ya que bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización de heridas.
 - Hipertensión significativa que no se controla con tratamiento antihipertensivo.
 - Desarrollo de proteinuria de grado 4.
 - Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
 - Hemorragia grado 3-4.

► **REVISAR:**

- Hemograma: hemoglobina, recuento de neutrófilos y plaquetas.
- Función renal (aclaramiento de creatinina).
- Función hepática.
- Electrolitos (sodio, potasio, calcio, magnesio).
- Proteinuria.
- Registro de tensión arterial del paciente en diferentes horarios.
- Riesgo emetógeno ALTO.

ADMINISTRACIÓN

- Protocolo de riesgo emetógeno alto, por lo que se recomienda 1 hora antes de iniciar el tratamiento con cisplatino, la combinación de un antagonista NK1 asociado a un antagonista de los receptores 5-HT3 y un corticoide, según el protocolo antiemético consensuado en cada Hospital.
- Debe mantenerse una hidratación adecuada según protocolo, debido al riesgo de insuficiencia renal asociado a cisplatino, para asegurar una diuresis adecuada durante y después del tratamiento (volumen de orina superior a 100-200 ml/h). Antes de iniciar el tratamiento con cisplatino debe iniciarse la hidratación del paciente con un volumen de suero que depende de la dosis/m² del esquema de cisplatino y del protocolo de cada Hospital. Además del tipo de suero a esta dosis de cisplatino se recomienda administrar cloruro potásico añadido en algunos sueros y suplemento de sulfato magnésico para forzar la diuresis.

- ▶ Bevacizumab se administra en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada la segunda puede administrarse en 60 minutos y si ésta es también tolerada, la tercera y posteriores en 30 minutos.
- ▶ Para paclitaxel se recomienda administrar como premedicación: antiH1, antiH2 y corticoide intravenoso 30 minutos antes de la infusión.
- ▶ *Nota: Algunos estudios han valorado la posibilidad de eliminar la profilaxis con antiH2 (69).*
- ▶ Paclitaxel debe administrarse antes que cisplatino en perfusión intravenosa de 3 horas con un filtro de 0,22 micras de baja adsorción a proteínas.
- ▶ Cisplatino debe administrarse mediante perfusión intravenosa en 1 hora.
- ▶ Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio ya que pueden originarse precipitados en contacto con cisplatino. La solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.
- ▶ La mezcla de cisplatino no debe refrigerarse por riesgo de precipitación.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

▶ INTERACCIONES:

- La administración de bevacizumab con derivados de platino o taxanos puede incrementar el riesgo de mielosupresión ± infección o sangrado.
- Riesgo de toxicidad aditiva de bevacizumab con otros fármacos que puedan producir perforación gastrointestinal (AINEs, corticoides).
- Evitar o monitorizar especialmente la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos y ototóxicos por toxicidad aditiva con cisplatino.
- La administración conjunta de cisplatino o paclitaxel con otros fármacos neurotóxicos puede producir una neurotoxicidad aditiva.
- Monitorizar niveles séricos de litio ya que se ha observado valores menores en pacientes tratados con sales de litio y cisplatino.
- Está estrictamente contraindicada la administración de la vacuna de la fiebre amarilla a pacientes tratados con cisplatino.
- No deben administrarse vacunas de virus vivos durante los tres meses siguientes al final del tratamiento con cisplatino.
- Cisplatino puede reducir la absorción de fenitoína con un menor control de la epilepsia cuando la fenitoína se administra como tratamiento actual. Durante la terapia con cisplatino está estrictamente contraindicado el inicio de un nuevo tratamiento anticonvulsivante con fenitoína. También disminuye el umbral epileptógeno de carbamazepina y valproico por lo que se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de estos fármacos.
- Cisplatino está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente, con deshidratación (se requiere hidratación antes y después de la administración para prevenir una disfunción renal grave), con mielosupresión, con deterioro auditivo preexistente, con neuropatía causada por cisplatino y en período de lactancia.

- Paclitaxel es metabolizado a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C8 por lo que sus concentraciones plasmáticas pueden verse afectadas si se administra con fármacos inhibidores, inductores o sustratos de estas isoenzimas.
- Paclitaxel interacciona con metronidazol y disulfiram si los excipientes de su presentación incluyen alcohol (normalmente etanol anhidro 50%(v/v)).

EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Irritación de la piel, picor, piel seca y alteraciones uñas	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras ir al baño. • Cuidar la piel y la higiene bucal. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar signos de sangrado (encías, epistaxis, heces...). • Prevenir cortes y heridas. • Si el sangrado es severo o no para acudir a urgencias.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> • Consulte al médico.
Edema	<ul style="list-style-type: none"> • Ingerir dieta baja en sal. • Evitar ropa ajustada. • Elevar las piernas.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol.
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Acuda al médico si t^a> 38°.
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar con tiras reactivas para proteínas en orina. • Vigilar aumento de peso, edemas en cara, piernas o cuello.
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> • Controlar la tensión de forma periódica. • Puede ser necesario el tratamiento con fármacos antihipertensivos

PRECAUCIONES

- ▶ Las pacientes con ECOG ≥2, edad >75 años, mielosupresión, artralgias y mialgias previas, radioterapia en región pélvica, reserva medular limitada pueden requerir iniciar tratamiento con paclitaxel a dosis reducidas.

- ▶ Insuficiencia renal. La nefrotoxicidad es común en el tratamiento con cisplatino. Estimular una hidratación oral adecuada del paciente. Evitar asociar otros medicamentos nefrotóxicos si existen otras alternativas de tratamiento. Utilizar cisplatino con precaución en pacientes con función renal previa alterada.
- ▶ Neutropenia. La fiebre o cualquier evidencia de infección debe tratarse de forma prioritaria para evitar complicaciones.
- ▶ Paclitaxel contiene alcohol en su composición por lo que combinado con los antihistamínicos puede producir sueño, lo que podría influir en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.
- ▶ Síntomas clínicos de obstrucción o afectación intestinales por TAC.
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ Pacientes con historial de eventos tromboembólicos, diabetes o mayores de 65 años tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas arteriales con este tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Historia de hipersensibilidad severa a bevacizumab, derivados de platino, paclitaxel u otros fármacos que incluyan en su formulación Cremophor EL.
- ▶ Pacientes con insuficiencia renal severa preexistente.
- ▶ Cirugía mayor en las 4 semanas anteriores, heridas que requieran cicatrización.
- ▶ Hipertensión no controlada o enfermedad cardiovascular activa incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva.
- ▶ Diátesis hemorrágica, hemoptisis recurrente (>2,5 mL) o hemorragia severa.
- ▶ Historia reciente de obstrucción intestinal maligna, fístula o perforación gastrointestinal.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino para asegurar una correcta eliminación.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Informar al paciente de los síntomas más frecuentes relacionados con las reacciones de hipersensibilidad (disnea, dolor en el pecho, rubor o taquicardia), para que si se produce cualquiera de ellos avise inmediatamente.
- ▶ Avisar al paciente que este tratamiento provoca con mucha frecuencia aparición de náuseas y vómitos por lo que debe tomar la medicación prescrita para su prevención en los días siguientes, así como recordar los medicamentos de rescate que tiene indicados para que los tome si los necesita.
- ▶ Dar a conocer al paciente que el tratamiento con cisplatino puede causar pérdida de audición o tinnitus para que avise a su médico y se pueda vigilar si aparece.
- ▶ Insistir en que lleve un registro de tensión arterial en diferentes horarios para su correcto control.
- ▶ Hay que informar que debe utilizar una contracepción adecuada durante el tratamiento y al menos 6 meses después de la última dosis en el caso de mujeres.

FÁRMACO:**BEVACIZUMAB + CARBOPLATINO + GEMCITABINA****PACIENTE**

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Cáncer epitelial de ovario localmente avanzado o metastático con enfermedad recurrente, después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento de primera línea basado en platino, si no recibió Bevacizumab en 1ª línea.
 - Intervalo libre de recaída.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Carboplatino AUC 4 día 1 + gemcitabina 1000-800 mg/m²días 1 y 8 + Bevacizumab 15mg/kg empezando el 2º ciclo QT y tras QT hasta progresión o toxicidad inaceptable. Repetir cada 21 día.
 - Dosis carboplatino (mg)= AUC diana (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25]*.
 - * Si el FG es mayor de 125ml/min (ej: dosis >750 mg para un AUC de 5) se recomienda una estimación directa de la función renal y/o utilizar ese FG para calcular la dosis.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.
 - **Gemcitabina:**

Se podrá reducir la dosis durante un ciclo o en cada ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

 - Toxicidad no hematológica: severa (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, se debe aplazar o reducir el tratamiento con gemcitabina.
 - Toxicidad hematológica:

Recuento de granulocitos (x 10 ⁶ /l)	Recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	% de dosis estándar de gemcitabina
500-1000 ó	50.000-100.000	75
<500 ó	<50.000	Omitir dosis*

* No reinstaurar el tratamiento hasta recuento de granulocitos de 500 y de plaquetas de 50.000.

- En ciclos posteriores reducir la dosis al 75% de la dosis original si:
 - Recuento total de granulocitos < 500 x 10⁶/l durante más de 5 días.
 - Recuento total de granulocitos < 100 x 10⁶/l durante más de 3 días.
 - Neutropenia febril.
 - Plaquetas < 25.000 x 10⁶/l.
 - Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad.
- ▶ **Carboplatino:**
 - La fórmula de Calvert ya incluye ajuste según la función renal. No recomendado en pacientes con aclaramiento menor de 15 ml/min.
 - No repetir ciclo hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 2.000 células/mm³ y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³.
 - Reducción de 20-25% de la dosis inicial para aquellos pacientes con factores de riesgo como tratamiento mielosupresor previo y estado general bajo (ECOG 2 - 4 o Karnofsky inferior a 80).
- ▶ **Bevacizumab:** no se recomienda la reducción de dosis en caso de aparecer reacciones adversas. Si es necesario, se interrumpirá el tratamiento o se omitirá una dosis. El tratamiento se interrumpirá definitivamente en caso de:
 - Perforación gastrointestinal.
 - Desarrollo de fístulas de grado 4.
 - Heridas por cualquier causa, ya que bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización de heridas.
 - Hipertensión significativa que no se controla con tratamiento antihipertensivo.
 - Desarrollo de proteinuria de grado 4.
 - Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
 - Hemorragia grado 3-4.
- ▶ **REVISAR:**
 - Tensión arterial.
 - Proteinuria.
 - Función renal.
 - Función hepática.
 - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
 - Electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio y magnesio).
 - Presencia de acontecimientos cardiovasculares.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Bevacizumab se administra en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada la segunda puede administrarse en 60 minutos y si ésta es también tolerada, la tercera y posteriores pueden administrarse en 30 minutos. Es solo compatible con SF. Monitorizar la presión sanguínea durante la administración.

- ▶ Gemcitabina: IV diluido en suero fisiológico en perfusión intravenosa de 30- 60 min.
- ▶ Carboplatino IV diluido en suero glucosado en perfusión intravenosa entre 15 y 60 minutos.
- ▶ Protocolo moderadamente emetógeno el día 1 y bajo poder emetógeno el día 8: utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonista del receptor de 5HT3 y corticoide según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Aluminio: carboplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
 - Medicamento nefrotóxicos (cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B), ototóxicos (aminoglucósidos).
 - Vacunas vivas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
 - Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
 - Agentes mielosupresores.
 - Inmunosupresores: Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
 - Fenitoina y fosfenitoina: carboplatino disminuye concentración de fenitoína.
 - Radioterapia concurrente (simultánea o = 7 días de diferencia): aumento de toxicidad (mucositis severa, esofagitis y neumonitis) con administración concomitante de gemcitabina 1000mg/m².
 - Las presentaciones de gemcitabina pueden contener alcohol a elevadas dosis como excipiente por lo que pueden dar lugar a interacciones.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día).
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, Orina oscura o cambio de color, Espustos con sangre, Moratones o sangrado, Dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar con su médico o farmacéutico.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Acuda al médico si t^a> 38°.

PRECAUCIONES

- ▶ Carboplatino ha demostrado ser mutágeno y también afecta la fertilidad. Está contraindicado durante el período de embarazo y lactancia, salvo que sea claramente necesario.
- ▶ Insuficiencia de la médula ósea.
- ▶ Pacientes con metástasis hepática concurrente o con historia clínica preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación del fallo hepático subyacente.
- ▶ Pacientes con historia clínica de eventos cardiovasculares.
- ▶ Las distintas presentaciones comerciales de gemcitabina con el fármaco reconstituido presentan cantidades elevadas de alcohol. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con alcoholismo y en grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en estas presentaciones puede alterar los efectos de otros medicamentos y la capacidad para conducir o manejar maquinaria.
- ▶ Este esquema está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente (a menos que los beneficios superen los riesgos), tumores sangrantes, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, lactancia y en la mielosupresión grave.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.

- ▶ Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con carboplatino.
- ▶ La gemcitabina puede contener sodio, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.
- ▶ Tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento con gemcitabina puede aumentar su toxicidad. Puede producir somnolencia por lo que se recomienda no conducir vehículos ni manejar maquinaria peligrosa.

FÁRMACO

BEVACIZUMAB + TOPOTECAN + PACLITAXEL

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Bevacizumab, en combinación con Topotecan y Paclitaxel, en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Topotecan 0,75mg/m² día 1, 2 y 3 + Paclitaxel 175mg/m² día 1 + Bevacizumab 15mg/kg día 1 (repetir cada 21 días), hasta progresión, toxicidad inaceptable o si se produce respuesta completa.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.
 - **Topotecan:**
 - Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	DOSIS
20-39 mL/min	50%
<20 mL/min	Contraindicado

- Ajuste de dosis por disfunción hepática: No administrar en pacientes con bilirrubina total >10mg/dL.
- Toxicidad hematológica:

Neutrófilos 1 a <1,5 x 10 ⁹ /L o plaquetas 50 a <100 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L o neutropenia febril o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 20%
Neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L o neutropenia febril o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L con dosis reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 40%

- Toxicidad no hematológica grado 3-4: reducir dosis un 20%.
- Síntomas sugestivos de neumonitis: discontinuar si se confirma la neumonitis.

■ **Paclitaxel:**

- Ajuste de dosis por disfunción hepática:

GPT/GOT		BILIRRUBINA TOTAL	DOSIS
<10 LSN	y	1,26-2 LSN	75%
<10 LSN	y	2,01-5 LSN	50%
≥10 LSN	y/o	>5 LSN	No administrar

- Ajuste por disfunción renal: no es necesario ajuste.
- Ajuste por neuropatía periférica:

Neuropatía periférica grado 2	Reducir la dosis un 25%, si persiste un 50%
Neuropatía periférica grado 3	Suspender el tratamiento

■ **Bevacizumab:**

- No se recomienda la reducción de dosis en caso de aparecer reacciones adversas. Si es necesario, se interrumpirá el tratamiento o se omitirá una dosis. El tratamiento se interrumpirá definitivamente en caso de:
 - Perforación gastrointestinal.
 - Desarrollo de fístulas de grado 4.
 - Heridas por cualquier causa, ya que bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización de heridas.
 - Hipertensión significativa que no se controla con tratamiento antihipertensivo.
 - Desarrollo de proteinuria de grado 4.
 - Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
 - Hemorragia grado 3-4.

► **REVISAR:**

- Proteinuria.
- Presión sanguínea y pulso.
- Función renal.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos). Antes de la administración del primer ciclo, las pacientes deben presentar un recuento basal de neutrófilos > 1,5 x 10⁹/L, un recuento de plaquetas > 100 x 10⁹/L y un nivel de hemoglobina > 9 g/dL (después de transfusión, si fuese necesario).
- Función Hepática.
- Hemorragia o cirugía reciente.
- Heridas correctamente cicatrizadas.
- Tránsito intestinal.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ **Bevacizumab:**
 - Perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada la segunda puede administrarse en 60 minutos y si ésta es también tolerada, la tercera y posteriores pueden administrarse en 30 minutos.
 - Monitorizar la presión sanguínea durante la administración.
 - Es solo compatible con SF.
 - Se considera un fármaco de muy bajo poder emetógeno. No es necesario la profilaxis con antieméticos ni premedicación alguna.
- ▶ **Topotecan:**
 - Perfusión intravenosa de 30 minutos antes del paclitaxel en el día 1.
 - Se trata de un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.
- ▶ **Paclitaxel:**
 - Administrar en perfusión intravenosa durante 3 horas, utilizando un filtro de 0,22 micras de baja adsorción de proteínas.
 - Vigilar las reacciones de hipersensibilidad, siendo más frecuentes en los dos primeros ciclos y durante los 30 primeros minutos.
 - Utilizar profilaxis con antiH1, antiH2 y corticoides previa a la administración de paclitaxel.
 - *Nota: Algunos estudios han valorado la posibilidad de eliminar la profilaxis con antiH2 (69).*
 - Monitorizar tensión arterial y pulsaciones durante la infusión.
 - Es un fármaco con poder vesicante.
- ▶ Protocolo con moderado poder emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonista del receptor de 5HT3 y corticoide según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Vacunas atenuadas.
 - Fenitoína (fenitoína aumenta el aclaramiento de topotecan disminuyendo la concentración plasmática).
 - Fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4 y CYP2C8.
 - Inhibidores de la glucoproteína-P (ciclosporina produce elevaciones de las concentraciones plasmáticas de topotecan).
 - La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de topotecan.
 - Riesgo de toxicidad aditiva de bevacizumab con otros fármacos que puedan producir perforación GI (AINEs, corticoides).
 - La administración conjunta de bevacizumab con bisfosfonatos puede incrementar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol. • Evitar AINEs por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, aerosol y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar signos de sangrado (encías, epistaxis, heces...). • Prevenir cortes y heridas. • Si el sangrado es severo o no para acudir a urgencias.
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar con tiras reactivas para proteínas en orina. • Vigilar aumento de peso, edema en cara, piernas o cuello.
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> • Controlar la tensión de forma periódica. • Puede ser necesario el tratamiento con fármacos antihipertensivos.
Fenómenos tromboembólicos, ictus	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si nota debilidad de 1 lado del cuerpo, dificultad para pensar o hablar, modificaciones en el equilibrio, caída de un lado de la cara o visión borrosa.
Edema	<ul style="list-style-type: none"> • Ingerir dieta baja en sal. • Evitar ropa ajustada. • Elevar las piernas.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día).
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.

PRECAUCIONES

- ▶ Síntomas clínicos de obstrucción o afectación intestinales.
- ▶ Riesgo de sangrado postoperatorio incrementado y complicaciones derivadas de la cicatrización de heridas. Se sugiere suspender la administración de Bevacizumab durante al menos 28 días antes o después de una cirugía mayor y hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada.
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ Vigilar signos de osteonecrosis de mandíbula, sobre todo con la asociación de bisfosfonatos.
- ▶ Vigilar factores de riesgo de eventos tromboembólicos, especialmente en pacientes >65 años.
- ▶ Paclitaxel contiene alcohol, que combinado con antihistamínicos puede producir sueño e influir en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.
- ▶ Utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para neumonitis.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes;
- ▶ Pacientes con insuficiencia renal preexistente. Topotecan contraindicado en aclaramiento <20 mL/min).
- ▶ Cirugía mayor en las 4 semanas anteriores, heridas que requieran cicatrización.
- ▶ Diátesis hemorrágica.
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ GPT/GOT ≥ 10 veces límite superior normal y/o bilirrubina >5 veces el límite superior normal.
- ▶ Hipertensión no controlada o enfermedad cardiovascular activa incluyendo ICC.
- ▶ Historia reciente de obstrucción intestinal maligna, fistula o perforación gastrointestinal.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ Embarazo o lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Paclitaxel puede producir reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas por lo que se recomienda realizar el seguimiento del paciente. Se contactará con el médico ante la aparición de cualquier síntoma como prurito, rubefacción, cambios en la presión arterial y ritmo cardiaco o broncoespasmo.
- ▶ Monitorizar TA de forma periódica.
- ▶ Monitorizar la presencia de proteinuria mediante tiras reactivas o analítica de orina conforme a las indicaciones de su médico.

FÁRMACO:

CARBOPLATINO + PACLITAXEL

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Tratamiento adyuvante de cáncer de ovario estadio I de alto riesgo.
 - Tratamiento de cáncer de ovario avanzado, primario peritoneal o de las trompas de Falopio.
 - Tratamiento de recurrencia en enfermedad sensible a platino.
 - Tratamiento de cáncer de endometrio avanzado o recurrente (estadios III o IV).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Paclitaxel 175 mg/m² + Carboplatino: 5-6 AUC* (según la fórmula de Calvert) día 1 de un ciclo cada 21 día. Habitualmente 6 ciclos, excepto progresión o toxicidad inaceptable.
 - * Se podría considerar la utilización de 6 AUC de inicio o escalar a esta AUC en pacientes con buen estado funcional.
 - * Si el FG es mayor de 125ml/min (ej: dosis >750 mg para un AUC de 5) se recomienda una estimación directa de la función renal y/o utilizar ese FG para calcular la dosis.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS**
 - Toxicidad:

	CARBOPLATINO	PACLITAXEL
Neutrófilos 0,5 a <1x 10 ⁹ /L o plaquetas 50 a <100x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación	Retrasar el tratamiento hasta recuperación
Neutrófilos <0,5x 10 ⁹ /L o plaquetas <50x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación y considerar reducir dosis un 25%	Retrasar el tratamiento y tras recuperación y considerar reducir dosis un 25%
Neuropatía periférica grado 2	Sin cambios	Reducir la dosis un 25%, si persiste un 50%
Neuropatía periférica grado 3	Sin cambios	Suspender el tratamiento
Otras toxicidades grado 3 no hematológicas	Retrasar hasta toxicidad ≤grado 2 y reiniciar con disminución de 1 AUC	Retrasar hasta toxicidad ≤grado 2 y reiniciar con disminución del 25%
Toxicidad no hematológica grado 4	Suspender el tratamiento	Suspender el tratamiento
Cualquier grado de edema macular cistoide	Sin cambios	Suspender el tratamiento

- Disfunción renal:

	CARBOPLATINO	PACLITAXEL
FG 20-50 ml/min	Utilizar fórmula de Calvert	Sin cambios
FG ≤20ml/min	No administrar	Sin cambios
Si incremento significativo de Cr (>20%) o > LSN	Recalcular la FG y la dosis de carboplatino utilizando la Fórmula de Calvert.	Sin cambios

- Disfunción hepática:

			PACLITAXEL	CARBOPLATINO
ALT		BILIRRUBINA TOTAL		
<10 LSN	y	≤1,25 LSN	175mg/m ²	Sin cambios
<10 LSN	y	1,26-2 LSN	135mg/m ²	
<10 LSN	y	2,01-5 LSN	90mg/m ²	
≥10 LSN	y/o	>5 LSN	No administrar	

- Pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustes de dosis, aunque tienen más riesgo de presentar toxicidad severa. Puede ser necesario utilizar una dosis más baja de carboplatino.

▶ **REVISAR:**

- Hemograma.
- Función renal (incluidos electrolitos).
- Función hepática.
- Presión sanguínea y pulso.

ADMINISTRACIÓN

▶ **Paclitaxel:**

- Se administra en perfusión de 3h utilizando un filtro de 0,22 micras. Usar equipos sin PVC.
- Vigilar reacciones de hipersensibilidad. Son más frecuentes durante los dos primeros ciclos en los primeros 30 minutos. Para la prevención de estas reacciones utilizar un anti H1, anti H2 y corticoides como premedicación.
- *Nota: Algunos estudios han valorado la posibilidad de eliminar la profilaxis con antiH2 (69).*
- La administración de paclitaxel se realizará antes de la de carboplatino.
- Monitorizar la presión sanguínea y el pulso durante la infusión.
- Es un fármaco irritante con propiedades vesicantes.

▶ **Carboplatino:**

- Se administra en perfusión intravenosa entre 30 y 60 minutos.
 - Vigilar reacciones de hipersensibilidad. El riesgo se incrementa con el número de ciclos administrados.
- ▶ Protocolo moderadamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo medicamentos de venta libre, medicina alternativa y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
- ▶ **General:**
 - Warfarina y NACOs (puede verse afectado el efecto anticoagulante), digoxina (disminución de niveles de digoxina), antiepilépticos pérdida de eficacia o toxicidad), vacunas (disminución de las respuestas a las vacunas o aumento del riesgo de infección por vacunas vivas).
- ▶ **Paclitaxel:**
 - Es metabolizado a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C8 por lo que sus concentraciones plasmáticas pueden verse afectadas si se administra con fármacos inhibidores, inductores o sustratos de estas isoenzimas.
 - Metronidazol y disulfiram si el excipiente incluye alcohol.
 - Administrar en primer lugar en regímenes combinados con derivados de platino o ciclofosfamida y en segundo lugar combinado con doxorubicina para disminuir la toxicidad.
- ▶ **Carboplatino:**
 - Aluminio: carboplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
 - Medicamentos nefrotóxicos (cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B), ototóxicos (aminoglucósidos).
 - Vacunas vivas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
 - Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
 - Agentes mielosupresores.
 - Inmunosupresores: Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
 - Fenitoína y fosfenitoína: carboplatino disminuye la concentración de fenitoína

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar rápidamente si nota algún síntoma relacionado con la administración.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 minutos al día).
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol. • No administrar AINEs por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Alteraciones hidroelectrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar magnesio, potasio, calcio y sodio.
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota o pérdida de audición.
Edema	<ul style="list-style-type: none"> • Ingerir dieta baja en sal. • Evitar ropa ajustada. • Elevar las piernas.
Alopecia	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.

PRECAUCIONES

- ▶ Pacientes que están extensamente tratadas, tienen un mal estado general y los mayores de 65 años.
- ▶ Pacientes con alteración de la función renal o que están recibiendo otros fármacos nefrotóxicos.
- ▶ Paclitaxel contiene alcohol que combinado con los antihistamínicos puede producir sueño, podría influir en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Historia de hipersensibilidad severa a derivados de platino, paclitaxel u otros fármacos que incluyan en su formulación Cremophor EL.
- ▶ Pacientes con insuficiencia renal severa preexistente.
- ▶ Pacientes con mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ Embarazo y lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Incidir en la importancia de mantener una hidratación adecuada antes, durante y en las 24h posteriores a la administración de carboplatino.

- ▶ Informar al paciente de los síntomas más frecuentes relacionados con las reacciones de hipersensibilidad (disnea, dolor en el pecho, rubor o taquicardia), para que si se produce cualquiera de ellos avise inmediatamente.
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.

FÁRMACO:

CISPLATINO + PACLITAXEL

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:** Alternativa al esquema carboplatino-paclitaxel para pacientes alérgicas a carboplatino en:
 - Tratamiento de primera línea adyuvante en estadios II-IV de cáncer de ovario, trompas de Falopio o primario peritoneal.
 - Tratamiento de cáncer de ovario, trompas de Falopio o primario peritoneal recurrente platino-sensible*
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses): * Se considera un paciente platino-sensible cuando la recaída de la enfermedad ocurre después de 6 meses de finalizado el tratamiento de quimioterapia basado en platino.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Paclitaxel 175 mg/m² + Cisplatino 75 mg/m² día 1. Ciclos cada 21 días. 6 ciclos o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - Toxicidad hematológica:

	CISPLATINO	PACLITAXEL
Neutrófilos <0,5x 10 ⁹ /L o plaquetas <75x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y continuar tratamiento a dosis completa si afectación de neutrófilos o reducir al 50% en caso de plaquetas <75x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y continuar tratamiento a 110 mg/m ²
Neuropatía periférica grado 2	Sin cambios	Reducir la dosis a 135 mg/m ²
Neuropatía periférica grado 3	Sin cambios	Suspender el tratamiento

- Función renal:
 - Aclaramiento de creatinina ≥60 mL/min: sin cambios.
 - Aclaramiento de creatinina 45-59 mL/min: modificar dosis de cisplatino al 75%.
 - Aclaramiento de creatinina <45 mL/min: no administrar cisplatino.

- Función hepática:

ALT		BILIRRUBINA	DOSIS PACLITAXEL
<10xLSN	y	≤1,25xLSN	175 mg/m ²
<10xLSN	y	1,26-2xLSN	135 mg/m ²
<10xLSN	y	2,01-5xLSN	90 mg/m ²
≥10xLSN	y/o	>5xLSN	NO RECOMENDADO

LSN: Límite superior del valor normal.

► **REVISAR:**

- Hemograma: hemoglobina, recuento de neutrófilos y plaquetas.
- FUNCIÓN RENAL (aclaramiento de creatinina).
- Función hepática.
- Electrolitos (sodio, potasio, calcio, magnesio).
- Riesgo emetógeno ALTO.

ADMINISTRACIÓN

- Protocolo de riesgo emetógeno alto por lo que se recomienda 1 hora antes de iniciar el tratamiento con cisplatino la combinación de premedicación compuesta por un antagonista NK1 asociado a un antagonista de los receptores 5-HT3 y un corticoide, según el protocolo antiemético consensuado en cada Hospital.
- Debe mantenerse una hidratación adecuada según protocolo, debido al riesgo de insuficiencia renal asociado a cisplatino, para asegurar una diuresis adecuada durante y después del tratamiento (volumen de orina superior a 100-200 ml/h). Antes de iniciar el tratamiento con cisplatino debe iniciarse la hidratación del paciente con un volumen de suero que depende de la dosis/m² del esquema de cisplatino y del protocolo de cada Hospital. Además del tipo de suero a esta dosis de cisplatino se recomienda administrar cloruro potásico añadido en algunos sueros y suplemento de sulfato magnésico para forzar la diuresis.
- Vigilar reacciones de hipersensibilidad. Son más frecuentes durante los dos primeros ciclos en los primeros 30 minutos. Para la prevención de estas reacciones utilizar un anti H1, antiH2 y corticoides como premedicación.
- *Nota: Algunos estudios han valorado la posibilidad de eliminar la profilaxis con antiH2 (69).*
- Paclitaxel debe administrarse antes que cisplatino en perfusión intravenosa de 3 horas con un filtro de 0,22 micras de baja adsorción a proteínas.
- Cisplatino debe administrarse mediante perfusión intravenosa en 1 hora.
- Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio ya que pueden originarse precipitados en contacto con cisplatino. La solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.
- La mezcla de cisplatino no debe refrigerarse por riesgo de precipitación.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Evitar o monitorizar especialmente la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos y ototóxicos por toxicidad aditiva.
 - Si se administra junto con fármacos neurotóxicos vigilar la neuropatía por neurotoxicidad aditiva.
 - Monitorizar niveles séricos de litio ya que se ha observado valores menores en pacientes tratados con sales de litio y cisplatino.
 - Está estrictamente contraindicada la administración de la vacuna de la fiebre amarilla a pacientes tratados con cisplatino.
 - No deben administrarse vacunas de virus vivos durante los tres meses siguientes al final del tratamiento con cisplatino.
 - Cisplatino está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente, con deshidratación (se requiere hidratación antes y después de la administración para prevenir una disfunción renal grave), con mielosupresión, con deterioro auditivo preexistente, con neuropatía causada por cisplatino y en período de lactancia.
 - Paclitaxel se metaboliza a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C8 por lo que sus concentraciones plasmáticas pueden verse afectadas si se administra con fármacos inhibidores, inductores o sustratos de estas isoenzimas.
 - Paclitaxel interacciona con metronidazol y disulfiram si los excipientes de su presentación incluyen alcohol (normalmente etanol anhidro 50%(v/v)).

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Irritación de la piel, picor, piel seca y alteraciones uñas	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras ir al baño. • Cuidar la piel y la higiene bucal. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Reacciones de hipersensibilidad	• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Arritmia, bradicardia, taquicardia	• Consulte al médico.
Artralgia, mialgias	• Puede mejorar con la administración de paracetamol.
Pirexia, Fiebre	• Acuda al médico si $t^a > 38^\circ$.

PRECAUCIONES

- ▶ Las pacientes con ECOG >2, edad >75 años, mielosupresión, artralgias y mialgias previas, radioterapia en región pélvica, reserva medular limitada pueden requerir iniciar tratamiento con paclitaxel a dosis reducidas.
- ▶ Insuficiencia renal. La nefrotoxicidad es común en el tratamiento con cisplatino. Estimular una hidratación oral adecuada del paciente. Evitar asociar otros medicamentos nefrotóxicos si existen otras alternativas de tratamiento. Utilizar cisplatino con precaución en pacientes con función renal previa alterada.
- ▶ Neutropenia. La fiebre o cualquier evidencia de infección debe tratarse de forma prioritaria para evitar complicaciones.
- ▶ Paclitaxel contiene alcohol en su composición por lo que combinado con los antihistamínicos puede producir sueño, lo que podría influir en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Historia de hipersensibilidad severa a derivados de platino, paclitaxel u otros fármacos que incluyan en su formulación Cremophor EL.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino para asegurar una correcta eliminación.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Informar al paciente de los síntomas más frecuentes relacionados con las reacciones de hipersensibilidad (disnea, dolor en el pecho, rubor o taquicardia), para que si se produce cualquiera de ellos avise inmediatamente.
- ▶ Avisar al paciente que este tratamiento provoca con mucha frecuencia aparición de náuseas y vómitos por lo que debe tomar la medicación prescrita para su prevención en los días siguientes, así como recordar los medicamentos de rescate que tiene indicados para que los tome si los necesita.
- ▶ Dar a conocer al paciente que el tratamiento con cisplatino puede causar pérdida de audición o tinnitus para que avise a su médico y se pueda vigilar si aparece.
- ▶ Hay que informar que debe utilizar una contracepción adecuada durante el tratamiento y al menos 6 meses después de la última dosis en el caso de mujeres.

FÁRMACO:

CARBOPLATINO + DOCETAXEL

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de ovario epitelial invasivo, trompas de Falopio y primario peritoneal.
 - Tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y primario peritoneal en recaída o progresión. Después de una remisión de al menos cuatro meses de duración en respuesta al tratamiento primario. (pacientes platino-sensibles).
 - Tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y primario peritoneal en recaída o progresión, específicamente para pacientes que no pueden recibir paclitaxel, por haber presentado una reacción de hipersensibilidad previa grado 3 o superior, para quienes la terapia con un taxano representa una opción de tratamiento significativa.
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** 75 mg/m² de docetaxel + Carboplatino AUC 5 ó 6 (según la fórmula de Calvert) día 1 cada ciclo de 21 días. Duración: 6-9 ciclos.
 - Dosis carboplatino (mg)= AUC diana (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25].
 - Si el FG es mayor de 125ml/min (ej: dosis >750 mg para un AUC de 5) se recomienda una estimación directa de la función renal y/o utilizar ese FG para calcular la dosis (capping).
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - **Docetaxel:**
 - 60 mg/m²: en pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel.
 - Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.
 - **Carboplatino:**
 - La fórmula de Calvert ya incluye ajuste según la función renal. No recomendado en pacientes con aclaramiento menor de 15 ml/min.
 - Reducción del 25% de la dosis inicial si las plaquetas son <50,000/ μ L y/o neutrófilos <500/ μ L.

- No repetir ciclo hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 2.000 células/mm³ y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³.
- Reducción de 20-25% de la dosis inicial para aquellos pacientes con factores de riesgo como tratamiento mielosupresor previo y estado general bajo (ECOG 2 ó Karnofsky inferior a 80).

► **REVISAR:**

- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Función renal.
- Fosfatasa alcalina.
- Bilirrubina total (mg/dl): docetaxel no se debe administrar si bilirrubina sérica por encima del ULN o para pacientes con elevaciones de transaminasas > 3.5 × ULN junto con fosfatasa alcalina > 6 × ULN. (ULN=límite superior del rango normal).
- GOT / GPT.

ADMINISTRACIÓN

- Docetaxel debe administrarse en 60 min. Debe premedicarse con dexametasona 8 mg /12 h x 3 días empezando el día previo a la administración de docetaxel para evitar reacción infusional y prevenir efectos adversos a docetaxel como dolor y edema.
- Se puede usar, además, con antihistamínico H1 y H2 y corticoides para prevenir las reacciones de hipersensibilidad en la infusión de docetaxel.
- *Nota: Algunos estudios han valorado la posibilidad de eliminar la profilaxis con antiH2 (69).*
- Carboplatino: Administrar después de la administración de docetaxel mediante perfusión intravenosa entre 30 y 60 minutos.
- Protocolo moderadamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- **INTERACCIONES:**
 - **Docetaxel:**
 - Es sustrato del CYP3A4 por lo que la exposición a inductores (ciclosporina, nifedipina, midazolam) o inhibidores (ketoconazol, claritromicina, zumo de pomelo, naranja amarga) del mismo modificarán la exposición a docetaxel.
 - Es sustrato de gp-P por lo que fármacos inductores o inhibidores pueden alterar la exposición a docetaxel.
 - Fuerte unión a proteínas plasmáticas (>95%).
 - **Carboplatino:**
 - Aluminio: carboplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.

- Medicamentos nefrotóxicos (cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B), ototóxicos (aminoglucósidos).
- Vacunas vivas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
- Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
- Agentes mielosupresores.
- Inmunosupresores: Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
- Fenitoína y fosfenitoína: carboplatino disminuye la concentración de fenitoína.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> • Consulte al médico.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol.
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Acuda al médico si t^a> 38°.

PRECAUCIONES

- ▶ La mielosupresión es dosis-limitante. Se debe interrumpir el tratamiento si se observan depresiones de la médula ósea o alteraciones de la función renal hasta obtener valores normales.
- ▶ Puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave.

- ▶ Realizar un seguimiento de los niveles hidroeléctricos de pacientes con reacciones adversas digestivas graves.
- ▶ Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad al docetaxel, los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

FÁRMACO:

CARBOPLATINO + GEMCITABINA

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de ovario.
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses): (ILP>6 meses (especialmente >12 meses)).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Carboplatino AUC 4 día 1 + gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8. Repetir cada 21 días.
 - Dosis carboplatino (mg)= AUC diana (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25].
 - Si el FG es mayor de 125ml/min (ej: dosis >750 mg para un AUC de 5) se recomienda una estimación directa de la función renal y/o utilizar ese FG para calcular la dosis (capping).
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.
 - **Gemcitabina:** En insuficiencia renal, utilizar con precaución. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal moderada. No se dispone de datos en insuficiencia renal grave. (Consultar la ficha de gemcitabina en monoterapia).
 - **Carboplatino:** La fórmula de Calvert ya incluye ajuste según la función renal.
 - No recomendado en pacientes con aclaramiento menor de 15 ml/min.
 - No repetir ciclo hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 2.000 células/mm³ y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³.
 - Reducción de 20-25% de la dosis inicial para aquellos pacientes con factores de riesgo como tratamiento mielosupresor previo y estado general bajo (ECOG 2 - 4 o Karnofsky inferior a 80).
- ▶ **REVISAR:**
 - Función renal.
 - Función hepática.
 - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
 - Electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio y magnesio).
 - Presencia de acontecimientos cardiovasculares.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Gemcitabina IV diluido en SF en perfusión intravenosa de 30- 60 min.
- ▶ Carboplatino IV diluido en SF en perfusión intravenosa entre 30 y 60 minutos.
- ▶ Protocolo moderadamente emetógeno el día 1 y bajo poder emetógeno el día 8: utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonista del receptor de 5HT3 y corticoide según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Aluminio: carboplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
 - Medicamento nefrotóxicos (cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B), ototóxicos (aminoglucósidos).
 - Vacunas vivas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
 - Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
 - Agentes mielosupresores.
 - Inmunosupresores: Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
 - Fenitoina y fosfenitoina: carboplatino disminuye la concentración de fenitoina.
 - Radioterapia concurrente (simultánea o = 7 días de diferencia): aumento de toxicidad (mucositis severa, esofagitis y neumonitis) con administración concomitante de gemcitabina 1000 mg/m².
 - Las presentaciones de gemcitabina pueden contener alcohol a elevadas dosis como excipiente por lo que pueden ocasionar interacciones con fármacos.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día).
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, Orina oscura o cambio de color, Espustos con sangre, Moratones o sangrado, Dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar con su médico o farmacéutico.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Acuda al médico si t^a> 38°.

PRECAUCIONES

- ▶ Carboplatino ha demostrado ser mutágeno y también afecta la fertilidad. Está contraindicado durante el período de embarazo y lactancia, salvo que sea claramente necesario.
- ▶ Insuficiencia de la medula ósea.
- ▶ Pacientes con metástasis hepática concurrente o con historia clínica preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación del fallo hepático subyacente.
- ▶ Pacientes con historia clínica de eventos cardiovasculares.
- ▶ Las distintas presentaciones comerciales de gemcitabina predisuelta presentan cantidades elevadas de alcohol. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con alcoholismo y en grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en estas presentaciones puede alterar los efectos de otros medicamentos y la capacidad para conducir o manejar maquinaria.
- ▶ El tiempo de infusión de gemcitabina no debe superar los 60 minutos ya que podría aumentar la toxicidad del fármaco.
- ▶ Evitar la fotoexposición por riesgo de reacciones cutáneas.
- ▶ Este esquema está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente (a menos que los beneficios superen los riesgos), tumores sangrantes, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, lactancia y en la mielosupresión grave.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con carboplatino.
- ▶ La gemcitabina puede contener sodio, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.
- ▶ Tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento con gemcitabina puede aumentar su toxicidad. Puede producir somnolencia por lo que se recomienda no conducir vehículos ni manejar maquinaria peligrosa.

FÁRMACO:

CARBOPLATINO + DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y primario peritoneal en recaída o progresión. Después de una remisión de al menos cuatro meses de duración en respuesta al tratamiento primario con carboplatino en combinación con paclitaxel, docetaxel o gemcitabina (pacientes platino-sensibles).
 - Intervalo libre de recaída (meses).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** 30 mg/m² de doxorubicina liposomal + Carboplatino* AUC 5 (según la fórmula de Calvert), día 1 cada ciclo de 28 días, hasta un máximo de 6 ciclos. (Puede extenderse a 9 ciclos si el paciente no ha logrado una respuesta completa, pero continúa respondiendo).
 - * Si radioterapia previa podría utilizarse AUC de 4.
 - Dosis carboplatino (mg)= AUC diana (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25].
 - Si el FG es mayor de 125ml/min (ej: dosis >750 mg para un AUC de 5) se recomienda una estimación directa de la función renal y/o utilizar ese FG para calcular la dosis (capping).

AJUSTES DE DOSIS:

- **Carboplatino + Doxorubicina liposomal:**
 - En ciclo 1: Si plaquetas <100,000/ μ L y/o neutrófilos <1000/ μ L, considerar un protocolo en monoterapia no mielosupresor.
 - En ciclo 2-6:
 - Si plaquetas \geq 100,000/ μ L y/o neutrófilos \geq 1000/ μ L, tratar según el nadir (ciclo 2).
 - Si plaquetas \geq 100,000/ μ L y/o neutrófilos \geq 1000/ μ L, misma dosis que en ciclo 2, a menos que haya toxicidad no hematológica adicional en el ciclo anterior.
 - En ciclo 3-6:
 - Si plaquetas <100,000/ μ L y/o neutrófilos <1000/ μ L, retrasar hasta recuperación.
- **Doxorubicina liposomal**
 - Dosis máxima acumulada de doxorubicina = 450 - 550 mg/m².
 - Considerar la exposición previa a antraciclinas.

- Reducción a 25 mg/m², si neutrófilos <500/μL.
- Reducción a 20 mg/m², si bilirrubina total >50 μmol/L.
- **Carboplatino:**
 - La fórmula de Calvert ya incluye ajuste según la función renal. No recomendado en pacientes con aclaramiento menor de 15 ml/min.
 - Reducción del 20% de la dosis inicial si las plaquetas son <75,000/μL.
 - Reducción del 25% de la dosis inicial si las plaquetas son <50,000/μL y/o neutrófilos <500/μl.
 - No repetir ciclo hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 2.000 células/mm³ y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³.
 - Reducción de 20-25% de la dosis inicial para aquellos pacientes con factores de riesgo como tratamiento mielosupresor previo y estado general bajo (ECOG 2 ó Karnofsky inferior a 80).
- ▶ **REVISAR:**
 - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
 - Función renal.
 - Fosfatasa alcalina.
 - Bilirrubina total.
 - GOT / GPT.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Carboplatino: Administrar mediante perfusión intravenosa entre 15 y 60 minutos. Protocolo moderadamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.
- ▶ Doxorubicina liposomal: Administrar después de la administración de carboplatino mediante perfusión intravenosa de 60 minutos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - **Carboplatino:**
 - Aluminio: carboplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
 - Medicamentos nefrotóxicos (cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B), ototóxicos (aminoglucósidos).
 - Vacunas vivas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
 - Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
 - Agentes mielosupresores.
 - Inmunosupresores: Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

- Fenitoína y fosfenitoína: carboplatino disminuye la concentración de fenitoína.
- Doxorubicina liposomal:
 - Sustancias hepatotóxicas.
 - Sustancias nefrotóxicas.
 - Agentes mielosupresores.

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día).
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua (2-3 litros al día). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> • Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar a su médico.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> • Acudir a urgencias.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, Orina oscura o cambio de color, Espustos con sangre, Moratones o sangrado, Dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar con su médico o farmacéutico.

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Hiponatremia	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> • Consulte al médico.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol.
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Acuda al médico si $t^a > 38^{\circ}$.

PRECAUCIONES

- ▶ Neutropenia: la fiebre u otra evidencia de infección deben evaluarse de inmediato y tratarse de manera agresiva.
- ▶ Se recomienda monitorización de forma rutinaria con ECG y FEVI. Debe usarse con precaución en pacientes con hipertensión severa o disfunción cardíaca.
- ▶ Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión.
- ▶ En pacientes diabéticos, se debe tener en cuenta que doxorubicina liposomal contiene sacarosa y que la dosis se administra en solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).
- ▶ Eritrodisestesia palmo plantar (reacción mano-pie): vigilar la posible aparición durante el tratamiento con doxorubicina liposomal, y aplicar estrategias generales para prevenirla o minimizarla. Los corticosteroides pueden reducir la incidencia durante el tratamiento.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

FÁRMACO:**DOXORUBICINA + CISPLATINO****PACIENTE**

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Doxorubicina, en combinación con Cisplatino, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de endometrio estadio III y IV, en alergias o intolerancias a taxanos.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Doxorubicina 60 mg/m² día 1 (7 ciclos) + Cisplatino 50 mg/m² día 1 (repetir cada 21 días) hasta progresión o toxicidad inaceptable, un máximo de 8 ciclos.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.
 - **Cisplatino**
 - Ajuste de dosis por disfunción renal:
 - Terapia con intención curativa. Dosis Inicial:
 - GFR: 50-59 ml/min: administrar el 75% de la dosis.
 - GFR: 40-49 ml/min: administrar el 50% de la dosis.
 - GFR <40ml/min: uso no recomendado
 - Terapia con intención paliativa. Dosis inicial:
 - GFR: 50-59 ml/min: administrar el 75% de la dosis.
 - GFR <50ml/min: uso no recomendado
 - Hemodiálisis, si la intención de la terapia es curativa, se puede considerar una dosis inicial del 50 % de la dosis original. Administrar cisplatino después de la sesión de diálisis o en días sin diálisis. Si la intención del tratamiento es paliativa, no se recomienda el uso de cisplatino.
 - Ajuste de dosis por disfunción hepática: No es necesario ajustar la dosis.
 - Otros ajustes:
 - Toxicidad hematológica: podría requerir interrupción del tratamiento y/o reducción de dosis.
 - Hipersensibilidad: Discontinuar inmediatamente el cisplatino por reacción severa; no reintentar la administración de cisplatino en pacientes con historial de hipersensibilidad severa.
 - Neurotoxicidad: considerar discontinuar el cisplatino si se desarrolla neuropatía periférica de grado 3 o 4.

■ **Doxorubicina:**

- Ajuste de dosis por disfunción hepática: Si bilirrubina sérica entre 1,2-2,9 mg/dL: 50% reducción de dosis, si > 2,9 mg/dL: 75% reducción de dosis. Doxorubicina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Ajuste de dosis por disfunción renal: En pacientes con TFG < 10 ml/min se debe administrar el 75% de la dosis prevista.
- En disfunción cardíaca:
 - Disminuir, posponer o suspender la dosis de doxorubicina.
 - Dosis máxima acumulativa de doxorubicina 450 mg/m²-550 mg/m² si función cardíaca normal. Si hay factores de riesgo para cardiomiopatía como radioterapia torácica previa, quimioterapia previa con antraciclina u otros fármacos que disminuyan la contractibilidad cardíaca, 300 mg/m²-550 mg/m².
 - Si hay factores de riesgo de cardiomiopatía (radioterapia torácica previa, quimioterapia previa con antraciclina u otros fármacos que disminuyen la contractibilidad cardíaca).

▶ **REVISAR:**

- Función renal.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio y magnesio).
- Ácido úrico.
- Fosfatasa alcalina.
- Bilirrubina total.
- GOT / GPT.
- Presencia de acontecimientos cardiovasculares.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ **Cisplatino** debe administrarse mediante perfusión intravenosa entre 30 min y 2 horas. Debe mantenerse una hidratación adecuada según protocolo para provocar la suficiente diuresis durante y después del tratamiento (volumen de orina superior a 100-200 ml/h). Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio, la solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.
- ▶ **Doxorubicina** se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 15-30 minutos. No se recomienda una inyección intravenosa directa, debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir incluso en presencia de retorno sanguíneo adecuado mediante aspiración con aguja. (Ver protocolo extravasación si necesario).
- ▶ Protocolo altamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonista del receptor de 5HT3 y corticoide según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

► **INTERACCIONES:**

- Sustancias nefrotóxicas, ototóxicas.
- Vacunas atenuadas.
- Fenitoína (cisplatino puede reducir la concentración del antiepiléptico).
- Fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4.
- La cardiotoxicidad de doxorubicina se ve reforzada por el uso previo o concomitante de otras antraciclinas, o de otros fármacos potencialmente cardiotoxicos (p. ej., 5-fluorouracilo, ciclofosfamida o paclitaxel) o con productos que afecten a la función cardíaca (como los antagonistas del calcio). Cuando se utiliza doxorubicina junto con los agentes mencionados anteriormente, se deberá monitorizar cuidadosamente la función cardíaca.
- La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de doxorubicina.
- El tratamiento con doxorubicina puede incrementar la concentración sérica de ácido úrico, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes hipouricemiantes.
- Doxorubicina puede reducir la biodisponibilidad oral de la digoxina.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día).
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
Vómitos y diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, Orina oscura o cambio de color, Espustos con sangre, Moratones o sangrado, Dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar con su médico o farmacéutico.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> Acuda al médico si T^a > 38°.

PRECAUCIONES

- ▶ Cisplatino causa nefrotoxicidad acumulada grave. La hidratación adecuada del paciente.
- ▶ Ototoxicidad y neuropatía periférica, debe hacerse una exploración minuciosa.
- ▶ Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente, con deshidratación (se requiere hidratación antes y después de la administración para prevenir una disfunción renal grave), con mielosupresión, con deterioro auditivo preexistente, con neuropatía causada por cisplatino, en período de lactancia, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, en combinación con fenitoína en uso profiláctico.
- ▶ Comprobar dosis acumulada de doxorubicina.
- ▶ Este esquema está contraindicado en:
 - Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes.
 - Pacientes con insuficiencia renal preexistente (a menos que los beneficios superen los riesgos).
 - Tumores sangrantes.
 - En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
 - Lactancia y en mielosupresión grave.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ El cisplatino puede producir reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas por lo que se recomienda realizar el seguimiento del paciente. Se contactará con el médico ante la aparición de cualquier síntoma como prurito, rubefacción, cambios en la presión arterial y ritmo cardíaco, broncoespasmo.
- ▶ La orina presentará una coloración rosa o roja debido a la eliminación de la doxorubicina.

FÁRMACO:

TRABECTEDINA + DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA (DLP)

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Sí/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Sí/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída.
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** DLP 30 mg/m² asociado a trabectedina 1,1 mg/m² en infusión de 3 horas a través de un catéter venoso central, cada 21 días.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** en caso de que se produzca alguno de los siguientes acontecimientos, la dosis deberá reducirse un nivel, según las indicaciones de la tabla, para los siguientes ciclos:
 - Neutropenia < 500/mm³ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección.
 - Trombocitopenia < 25.000/mm³.
 - Incremento de los valores de bilirrubina > LSN y/o fosfatasa alcalina > 2,5 x LSN.
 - Incremento de los niveles de aminotransferasas (AST o ALT) > 5 x LSN que no se haya recuperado en el día 21.
 - Cualquier otro efecto adverso de grado 3 o 4 (como náuseas, vómitos o fatiga).

CÁNCER DE OVARIO	TRABECTEDINA	DLP
Dosis inicial	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Primera reducción	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Segunda reducción	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

- ▶ **REVISAR:**
 - Dosis acumulada de antraciclina (dosis máxima acumulativa = 450-550 mg/m²).
 - Hemograma.
 - Función renal.
 - Función hepática.
 - Función cardíaca: FEVI.
 - Niveles de Creatinfosfoquinasa (CPK).

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Se administra 30 mg/m² de DLP, tras lo cual se lava la vía con SG5%; posteriormente, se administra 1,1 mg/m² de trabectedina mediante perfusión intravenosa de 3 horas, cada 21 días.
- ▶ Para minimizar el riesgo de reacciones a la perfusión, la dosis inicial de DLP no debe administrarse a una velocidad superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la perfusión, DLP puede administrarse en 1 hora. Además, se recomienda que el gotero de DLP se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml) para conseguir una mayor dilución y reducir el riesgo de trombosis y extravasación. Para dosis < 90 mg: diluir DLP en 250 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5%. Para dosis ≥ 90 mg: diluir DLP en 500 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5%.
- ▶ Se debe administrar corticoides a todos los pacientes media hora antes de recibir DLP, por ejemplo, 20 mg de dexametasona por vía intravenosa, no sólo como profilaxis antiemética, sino también porque parece que produce efectos hepatoprotectores. Si fuera necesario, se pueden administrar además otros antieméticos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo medicamentos de venta libre, medicina alternativa y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Inductores de CYP3A4 como ketoconazol y rifampicina, por ejemplo.
 - Inhibidores de la P-gp como ciclosporina y verapamilo, por ejemplo.
 - Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con fármacos hepatotóxicos como el metotrexato o isoniazida, fármacos que produzcan efectos adversos a nivel muscular como las estatinas, y el alcohol.
 - El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la combinación de trabectedina con fenitoína ni vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados. Está específicamente contraindicada la administración junto con la vacuna de la fiebre amarilla.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pirexia, fiebre	• Acuda al médico si fiebre > 38° C.
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	• Acudir a urgencias.
Náuseas y vómitos, anorexia	• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Disgeusia (cambio en los sabores)	• Beber abundante agua (2-3 litros al día). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados.
Diarrea	• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
Estreñimiento	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Trastornos respiratorios (tos, disnea)	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar al médico.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si se produce fiebre > 38° C.
Mareos, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 minutos al día).
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Ansiedad, insomnio	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar la cafeína y el alcohol 4-6 horas antes de acostarse. • No ingerir comidas pesadas ni picantes antes de dormir. • Mantener el ambiente de sueño oscuro, tranquilo, fresco y cómodo.
Arritmia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar al médico.
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> • Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar a su médico.
Alteraciones hidroelectrolíticas (deshidratación, hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia)	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.

PRECAUCIONES

- ▶ Hipersensibilidad.
- ▶ Insuficiencia hepática, renal y/o cardíaca.
- ▶ Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 3 meses después, e informar al médico de inmediato si se produce un embarazo. Los hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 5 meses después del tratamiento.
- ▶ Rabdmiolisis y elevaciones graves de la creatina fosfoquinasa (> 5 x LSN).
- ▶ Síndrome de fuga capilar.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ Lactancia.
- ▶ Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.

FÁRMACO:

TOPOTECAN + CISPLATINO

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Cisplatino, en combinación con Topotecan, está indicado en pacientes con cáncer de cérvix avanzado estadio IVB, recurrente o persistente en pacientes con PS \leq 2. En las pacientes tratadas previamente con cisplatino, se requiere un intervalo libre de tratamiento prolongado que justifique el tratamiento con la combinación.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Topotecan 0,75 mg/m² día 1, 2 y 3 + Cisplatino 50 mg/m² día 1 (repetir cada 21 día), un máximo de 6 ciclos si no hay respuesta (incluida enfermedad estable) o hasta progresión o toxicidad inaceptable (si existe respuesta).
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.
 - **Cisplatino:**
 - Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	DOSIS
50-59 mL/min	75%
40-49 mL/min	50%
<40 mL/min	No administrar, considerar el uso de carboplatino

- Hemodiálisis: Parcialmente aclarado por hemodiálisis.
- Ajuste de dosis por disfunción hepática: No es necesario ajustar la dosis.
- Otros ajustes:
 - Hipersensibilidad: discontinuar inmediatamente el cisplatino por reacción severa; no reintentar la administración de cisplatino en pacientes con historial de hipersensibilidad severa.
 - Neurotoxicidad: considerar discontinuar el cisplatino si se desarrolla neuropatía periférica de grado 3 o 4.

■ **Topotecan:**

- Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	DOSIS
20-39 mL/min <20 mL/min	50% (combinado con carboplatino) Contraindicado

- Ajuste de dosis por disfunción hepática: No administrar en pacientes con bilirrubina total >10mg/dL.
- Toxicidad hematológica:

Neutrófilos 1 a <1,5 x 10 ⁹ /L o plaquetas 50 a <100 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L o neutropenia febril o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 20%
Neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L o neutropenia febril o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L con dosis reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 40%

- Toxicidad no hematológica grado 3-4: reducir dosis un 20%.
- Síntomas sugestivos de neumonitis: discontinuar si se confirma la neumonitis.

► **REVISAR:**

- Función renal.
- El uso de cisplatino está contraindicado en pacientes con deterioro auditivo preexistente.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio y magnesio).
- Ácido úrico.
- Fosfatasa alcalina.
- Bilirrubina total.

ADMINISTRACIÓN

► **Topotecan:**

- Perfusión intravenosa de 30 minutos antes del cisplatino en el día 1.
- Se trata de un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.

► **Cisplatino:**

- Administrar mediante perfusión intravenosa entre 30 min y 2 horas.
 - Mantener una hidratación adecuada según protocolo para provocar la suficiente diuresis durante y después del tratamiento (volumen de orina superior a 100-200 ml/h).
 - Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio, la solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.
 - Se trata de un fármaco con poder irritante de alto riesgo y vesicante si la concentración supera los 0,4 mg/mL.
- Protocolo altamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonista del receptor de 5HT3 y corticoide según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Sustancias nefrotóxicas, ototóxicas.
 - Vacunas atenuadas.
 - Fenitoína (cisplatino puede reducir la concentración del antiepiléptico, fenitoína aumenta el aclaramiento de topotecan disminuyendo la concentración plasmática).
 - Fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4.
 - Inhibidores de la glucoproteína-P (ciclosporina produce elevaciones de las concentraciones plasmáticas de topotecan).
 - La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de topotecan.

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol. • Evitar AINEs por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, Orina oscura o cambio de color, Espustos con sangre, Moratones o sangrado, Dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar con su médico o farmacéutico.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Nefrotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Acuda al médico si $T^a > 38^{\circ}$

PRECAUCIONES

- ▶ Cisplatino causa nefrotoxicidad acumulada grave. Es imprescindible mantener una adecuada hidratación del paciente para minimizar la toxicidad renal.
- ▶ Cisplatino causa además ototoxicidad y neuropatía periférica, debe hacerse una exploración minuciosa.
- ▶ Utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para neumonitis.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ▶ Pacientes con insuficiencia renal preexistente (aclaramiento de creatinina $<40\text{mL}/\text{min}$ considerar sustituir cisplatino por carboplatino. Topotecan contraindicado en aclaramiento $<20\text{ mL}/\text{min}$).
- ▶ Pacientes con deterioro auditivo preexistente.
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ Embarazo o lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Cisplatino puede producir reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas por lo que se recomienda realizar el seguimiento del paciente. Se contactará con el médico ante la aparición de cualquier síntoma como prurito, rubefacción, cambios en la presión arterial y ritmo cardiaco o broncoespasmo.
- ▶ Cisplatino puede producir ototoxicidad por lo que debe avisar ante cualquier pérdida de audición o escucha de sonidos anormales.

FÁRMACO:

OXALIPLATINO + CAPECITABINA

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Sí/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Sí/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Cáncer de ovario epitelial mucinoso estadio II - IV.
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** oxaliplatino 130 mg/m² en infusión intravenosa de 2 horas el día 1, asociado a capecitabina 850 mg/m² vía oral dividido dos veces al día, desde el día 1 por la noche hasta el día 15 por la mañana, cada 3 semanas, un total de 6 ciclos.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** en caso de toxicidad hematológica el día 1, se recomienda si:
 - Neutropenia 1,0 – 1,4 x10⁹/l o trombocitopenia 50 – 74 x10⁹/l: retrasar el ciclo una semana y repetir la analítica; si se ha recuperado, administrar sin ajuste de dosis.
 - Neutropenia 0,5 – 1,0 x10⁹/l o trombocitopenia 10 – 49 x10⁹/l: retrasar el ciclo una semana y repetir la analítica; si se ha recuperado, reducir la dosis un 25% de ambos fármacos. Si se produce de nuevo para el siguiente ciclo, reducir la dosis de oxaliplatino a 85 mg/m² y mantener la misma dosis de capecitabina.
 - Neutropenia < 0,5 x10⁹/l o trombocitopenia < 10 x10⁹/l: reducir la dosis de capecitabina un 50% y administrar oxaliplatino a 85 mg/m². Si se vuelve a producir en ciclos posteriores, discontinuar el tratamiento.
 - Neutropenia febril grado 3: continuar después de la recuperación con oxaliplatino 85 mg/m² y una reducción del 25% de la dosis de capecitabina.
 - Diarrea, mucositis o eritrodisestesia palmoplantar: intentar manejar sintomatológicamente y/o modificar la dosis si fuera necesario.
 - Neurotoxicidad grado 2 que persiste hasta el siguiente ciclo o grado 3 que se resuelve antes del siguiente ciclo: reducir la dosis de oxaliplatino un 25% (100 mg/m²). Si las parestesias grado 3 persisten hasta el siguiente ciclo o grado 4, interrumpir el tratamiento.
 - Bilirrubina > 3 xLSN o ALT/AST > 2,5xLSN, evitar capecitabina hasta que se recupere la función hepática.
- ▶ **REVISAR:**
 - Mg²⁺ y Ca²⁺, idealmente antes del día 1 del ciclo para corregir niveles de Mg²⁺ antes de administrar oxaliplatino.
 - Función renal, no se recomienda administrar si ClCr < 30 ml/min.
 - Función cardíaca, si historia previa de enfermedad cardíaca.
 - Genotipo y/o Fenotipo de dihidropirimidina desdihrogenasa (DPD)

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa cada 3 semanas, diluido en 250-500 ml de solución de glucosa al 5% para conseguir una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, por vía venosa central o periférica durante 2-6 horas. En los pacientes que desarrollen disestesias laringofaríngeas agudas durante o en las horas siguientes a una perfusión de 2 horas, la siguiente administración de oxaliplatino deberá tener una duración de 6 horas.
- ▶ Capecitabina se administra vía oral con un poco de agua, 30 minutos después de una comida, dos veces al día desde el día 1 por la noche hasta el día 15 por la mañana, seguido de 7 días de descanso, cada 3 semanas.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo medicamentos de venta libre, medicina alternativa y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Se recomienda precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.
 - Se recomienda precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con otros medicamentos asociados a rabiomolisis.
 - Brivudina: se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre brivudina y las fluoropirimidinas originada por la inhibición de la dihidropirimidin deshidrogenasa por brivudina, interacción que produce un aumento de la toxicidad de la capecitabina, llegando a ser incluso potencialmente fatal.
 - Sustratos de CPY2C9 (warfarina, fenitoína): se ha observado un incremento de las concentraciones plasmáticas de éstos cuando se administran de manera concomitante con capecitabina que, en algunos casos, ha conllevado síntomas de intoxicación.
 - Anticoagulantes derivados de la cumarina: se ha observado alteración de los parámetros de la coagulación y/o sangrado en los pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina.
 - Alopurinol: el uso concomitante puede disminuir la eficacia de capecitabina.

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pirexia, fiebre	• Acudir a urgencias si fiebre > 38 °C.
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	• Acudir a urgencias.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38 °C.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Náuseas y vómitos, anorexia	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua (2-3 litros al día). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Hipocalcemia, hipernatremia	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar al médico.
Mareos, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 minutos al día).
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol.

PRECAUCIONES

- ▶ Hipersensibilidad.
- ▶ Insuficiencia hepática, renal y/o cardíaca.
- ▶ Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo durante el tratamiento con capecitabina. Durante el tratamiento se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción.
- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa.
- ▶ Síntomas neurológicos.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- ▶ Hipersensibilidad a capecitabina, fluorouracilo o a alguno de los excipientes incluidos.
- ▶ Deficiencia completa conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa.
- ▶ Durante el embarazo y la lactancia.

- ▶ En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- ▶ En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- ▶ En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).
- ▶ Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.
- ▶ Neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Los pacientes deben de estar informados de la posibilidad de síntomas persistentes de neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas de tipo localizado o las parestesias que interfieran con actividades funcionales pueden continuar hasta 3 años después de la finalización del tratamiento.
- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación de la piel y protección solar.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos y terapias alternativas en los resultados en salud y tolerancia.

ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad del paciente en los resultados en salud.
- ▶ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.

FÁRMACO:

DOXORUBICINA + CISPLATINO + PACLITAXEL

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Doxorubicina, en combinación con Cisplatino y Paclitaxel, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de endometrio estadio III y IV, jóvenes y sin comorbilidades significativas.
 - *Nota: el ensayo GOG209 (Miller S, et al. JCO 2020) demuestra la no inferioridad del esquema Carboplatino + Paclitaxel respecto al triplete formado por Doxorubicina + Cisplatino + Paclitaxel con una menor toxicidad, por lo que debe utilizarse preferentemente. Además, la decisión de utilizar esta combinación de tres fármacos respecto a la combinación de Doxorubicina + Paclitaxel puede hacerse en base a mejores resultados de eficacia (diferencia de medianas de 3 meses tanto en SLP, HR: 0,6; IC95% 0,46 - 0,78, como en SG, HR: 0,75; IC95% 0,57 - 0,99) a costa de una mayor toxicidad (Fleming et al. JCO 2004); si bien, datos recientes (GOG 184) no muestran diferencias en eficacia y sí una mayor toxicidad derivada de la adición de Paclitaxel.*

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADAS:** Doxorubicina 45 mg/m² día 1 + Cisplatino (CDDP) 50 mg/m² día 1, seguido de Paclitaxel 160 mg/m² el día 2 (repetir cada 21 días) hasta progresión o toxicidad inaceptable, un máximo de 7 ciclos. Filgrastim 5 µg/kg/24h durante 10 días empezando el día 3, o Pegfilgrastim 6 mg el día 3.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal, hepática o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.
 - **Cisplatino:**
 - Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	DOSIS
50-59 mL/min	75%
40-49 mL/min	50%
<40 mL/min	No administrar, considerar el uso de drogas alternativas

- Hemodiálisis: parcialmente aclarado por hemodiálisis.
- Ajuste de dosis por disfunción hepática: no es necesario ajustar la dosis.
- Otros ajustes:
 - Hipersensibilidad: discontinuar inmediatamente el cisplatino por reacción severa; no reintentar la administración de cisplatino en pacientes con historial de hipersensibilidad severa.
 - Neurotoxicidad: considerar discontinuar el cisplatino si se desarrolla neuropatía periférica de grado 3 o 4.

■ **Doxorubicina:**

- Ajuste de dosis por disfunción hepática:

GPT/GOT		BILIRRUBINA TOTAL	DOSIS
<5 LSN	o	≤1,5 LSN	50%
5-10 LSN	o	>1,5-3 LSN	25%
>10 LSN	o	>3 LSN	No administrar

- Ajuste de dosis por disfunción renal: en pacientes con TFG < 10 ml/min se debe administrar el 75% de la dosis prevista.
- Mucositis grado 3 o 4: reducir la dosis un 20%
- En disfunción cardíaca:
 - Disminuir, posponer o suspender la dosis de doxorubicina.
 - Dosis máxima acumulativa de doxorubicina 450 mg/m²-550 mg/m² si la función cardíaca es normal. Si hay factores de riesgo para cardiomiopatía, como radioterapia torácica previa, quimioterapia previa con antraciclinas u otros fármacos que disminuyen la contractibilidad cardíaca, 300 mg/m²-550 mg/m².

■ **Paclitaxel:**

- Ajuste de dosis por disfunción hepática:

GPT/GOT		BILIRRUBINA TOTAL	DOSIS
<10 LSN	o	1,26-2 LSN	75%
<10 LSN	o	2,01-5 LSN	50%
≥10 LSN	y/o	>5 LSN	No administrar

- Ajuste por disfunción renal: no es necesario ajuste.
- Ajuste por neuropatía periférica:

Neuropatía periférica grado 2	Reducir la dosis un 25%, si persiste un 50%
Neuropatía periférica grado 3	Suspender el tratamiento

- Ajustes de dosis ante toxicidad hematológica:

Neutrófilos 1 a <1,5 x 10 ⁹ /L o plaquetas 75 a <100 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos 0,5 a <1 x 10 ⁹ /L o plaquetas 50 a <75 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 20%
Neutrófilos <0,5 x 10 ⁹ /L o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 30%

► **REVISAR:**

- Función renal.
- El uso de cisplatino está contraindicado en pacientes con deterioro auditivo preexistente.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio y magnesio).
- Ácido úrico.
- Fosfatasa alcalina.
- Bilirrubina total.
- GOT / GPT.
- Presencia de acontecimientos cardiovasculares.

ADMINISTRACIÓN

► **Doxorubicina:**

- Debe administrarse mediante perfusión intravenosa durante 15 minutos.
- No se recomienda una inyección intravenosa directa, debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir incluso en presencia de retorno sanguíneo adecuado mediante aspiración con aguja.
- Fármaco con poder vesicante (ver protocolo extravasación si fuera necesario).

► **Cisplatino** debe administrarse mediante perfusión intravenosa entre 30 minutos y 2 horas.

- Es importante mantener una hidratación adecuada según protocolo para provocar la suficiente diuresis durante y después del tratamiento (volumen de orina superior a 100-200 ml/h).
- Evitar las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio.
- La solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.
- Se trata de un fármaco con poder irritante de alto riesgo y vesicante si la concentración supera los 0,4 mg/mL.

► **Paclitaxel** se administra en perfusión intravenosa durante 3 horas, utilizando un filtro de 0,22 micras de baja adsorción de proteínas.

- Vigilar las reacciones de hipersensibilidad, siendo más frecuentes en los dos primeros ciclos y durante los 30 primeros minutos.
- Utilizar profilaxis con antiH1, antiH2 y corticoides previo a la administración de paclitaxel.
- *Nota: Algunos estudios han valorado la posibilidad de eliminar la profilaxis con antiH2 (69).*
- Monitorizar tensión arterial y pulsaciones durante la infusión.
- Es un fármaco con poder vesicante.

► Protocolo altamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonista del receptor de 5HT3 y corticoide según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Sustancias nefrotóxicas, ototóxicas.
 - Vacunas atenuadas.
 - Fenitoína (cisplatino puede reducir la concentración del antiepiléptico).
 - Fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4 y CYP2C8.
 - La cardiotoxicidad de doxorubicina se ve reforzada por el uso previo o concomitante de otras antraciclinas, o de otros fármacos potencialmente cardiotoxicos (p. ej., 5-fluorouracilo, ciclofosfamida o paclitaxel) o con productos que afecten a la función cardíaca (como los antagonistas del calcio). Cuando se utiliza doxorubicina junto con los agentes mencionados anteriormente, se deberá monitorizar cuidadosamente la función cardíaca.
 - La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de doxorubicina.
 - El tratamiento con doxorubicina puede incrementar la concentración sérica de ácido úrico, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes hipouricemiantes.
 - Doxorubicina puede reducir la biodisponibilidad oral de la digoxina y paclitaxel, su concentración plasmática.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día).
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar rápidamente si nota algún síntoma relacionado con la administración.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol. • Evitar AINEs por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si se produce fiebre > 38°C.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar con su médico o farmacéutico.

PRECAUCIONES

- ▶ Valorar alternativa en pacientes con PS >1 y/o edad avanzada.
- ▶ Cisplatino causa nefrotoxicidad acumulada grave. Es imprescindible mantener una adecuada hidratación del paciente para minimizar la toxicidad renal.
- ▶ Ototoxicidad y neuropatía periférica, debe hacerse una exploración minuciosa.
- ▶ Paclitaxel contiene alcohol, que combinado con antihistamínicos puede producir sueño e influir en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.
- ▶ Comprobar dosis acumulada de doxorubicina. No superar 550 mg/m².

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ▶ Pacientes con insuficiencia renal preexistente (a menos que los beneficios superen los riesgos).
- ▶ Pacientes con deterioro auditivo preexistente.
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ Embarazo o lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.

- ▶ Cisplatino y paclitaxel pueden producir reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, por lo que se recomienda realizar seguimiento estrecho del paciente e informarle de los síntomas más frecuentes relacionados, para que avise inmediatamente ante la aparición de prurito, rubefacción, cambios en la presión arterial y ritmo cardíaco, broncoespasmo.
- ▶ La orina presentará una coloración rosa o roja debido a la eliminación de la doxorubicina.
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.

FÁRMACO:

CARBOPLATINO

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial invasivo, trompas de Falopio y primario peritoneal como tratamiento adyuvante para pacientes que no toleran tratamiento con taxanos.
 - Tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial invasivo, trompas de Falopio y primario peritoneal, carcinoma de cuello uterino o carcinoma de endometrio, en recaída o progresión (pacientes platino-sensibles).
 - Tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y primario peritoneal en recaída o progresión (pacientes platino-resistentes).
 - Tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y primario peritoneal en recaída o progresión, con mejora de marcadores tumorales o clínicos después de 6 ciclos de terapia con carboplatino-paclitaxel.
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses):

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Se calcula según la fórmula de Calvert. En este caso, carboplatino AUC 5 ó 6 día 1 cada ciclo de 21 días. Duración: 6-9 ciclos.
 - $\text{Dosis carboplatino (mg)} = \text{AUC diana (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{FG ml/min} + 25]$.
 - Si el FG es mayor de 125ml/min (ej: dosis >750 mg para un AUC de 5) se recomienda una estimación directa de la función renal y/o utilizar ese FG para calcular la dosis (capping).
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - **Carboplatino:**
 - La fórmula de Calvert ya incluye ajuste según la función renal. No recomendado en pacientes con aclaramiento menor de 15 ml/min.
 - Reducción del 25% de la dosis inicial si las plaquetas son <50,000/ μL y/o neutrófilos <500/ μl .
 - No repetir ciclo hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 2.000 células/ mm^3 y el de plaquetas de al menos 100.000 células/ mm^3 .
 - Reducción de 20-25% de la dosis inicial para aquellos pacientes con factores de riesgo como tratamiento mielosupresor previo y estado general bajo (ECOG 2 ó Karnofsky inferior a 80).
 - Si radioterapia o citopenia significativa en tratamientos previos, o pacientes geriátricos, considerar uso de AUC 5.

► **REVISAR:**

- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Función renal.
- Fosfatasa alcalina.
- Bilirrubina total.
- GOT / GPT.

ADMINISTRACIÓN

- Administrar mediante perfusión intravenosa entre 15 y 60 minutos. Usar suero glucosado.
- Protocolo moderadamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

► **INTERACCIONES:**

- **Carboplatino:**
 - Aluminio: carboplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
 - Medicamentos nefrotóxicos (cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B), ototóxicos (aminoglucósidos).
 - Vacunas vivas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
 - Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
 - Agentes mielosupresores.
 - Inmunosupresores: Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
 - Fenitoína y fosfenitoína: carboplatino disminuye la concentración de fenitoína.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol.
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Acuda al médico si t^a> 38°.

PRECAUCIONES

- ▶ La mielosupresión es dosis-limitante. Se debe interrumpir el tratamiento si se observan depresiones de la médula ósea o alteraciones de la función renal hasta obtener valores normales.
- ▶ Puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave.
- ▶ Realizar un seguimiento de los niveles hidroeléctricos de pacientes con reacciones adversas digestivas graves.
- ▶ Ototoxicidad, debe hacerse una exploración minuciosa.
- ▶ Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente, con mielosupresión, con deterioro auditivo preexistente, con neuropatía causada por carboplatino, en período de lactancia, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, en combinación con fenitoína en uso profiláctico.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

FÁRMACO:

CISPLATINO

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Sí/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Sí/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Tratamiento de primera línea adyuvante de cáncer de ovario, primario peritoneal o de trompas de Falopio en pacientes con intolerancia a taxanos y/o carboplatino.
 - Tratamiento de cáncer de ovario, peritoneal, endometrio, trompas de Falopio o cérvix recurrente y platino-sensible*.
 - Tratamiento en monoterapia después de 6 ciclos de taxanos+platino para mantener la mejoría bioquímica (marcadores tumorales) o clínica (sintomatología de la paciente).
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** 70-75 mg/m² cada 3 semanas. Si no hay respuesta tras 2 ciclos, se recomienda suspender. Total ciclos: 6 (máximo 9 ciclos).

- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**

- Neutropenia:

NEUTRÓFILOS	PLAQUETAS	RECOMENDACIÓN
500-999/mL	75-100.000	Administrar 75% de dosis
<500/mL	<75.000	Retrasar dosis

- Insuficiencia renal:
 - Aclaramiento 45-59 mL/min: 35 mg/m² días 1 y 2 o 35 mg/m² días 1 y 8, manteniendo la misma hidratación que para la dosis total.
 - Aclaramiento <45 mL/min: retrasar dosis.
- ▶ **REVISAR:**
 - Hemograma: hemoglobina, recuento de neutrófilos y plaquetas.
 - Bioquímica: función renal, electrolitos (sodio, potasio, calcio, magnesio).
 - Riesgo emetógeno ALTO.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Protocolo de riesgo emetógeno alto por lo que se recomienda 1 hora antes de iniciar el tratamiento con cisplatino la combinación de premedicación compuesta por un antagonista NK1 asociado a un antagonista de los receptores 5-HT₃ y un corticoide, según el protocolo antiemético consensuado en cada hospital.
- ▶ Debe mantenerse una hidratación adecuada según protocolo, debido al riesgo de insuficiencia renal asociado a cisplatino, para asegurar una diuresis adecuada durante y después del tratamiento (volumen de orina superior a 100-200 ml/h). Antes de iniciar el tratamiento con cisplatino debe iniciarse la hidratación del paciente con un volumen de suero que depende de la dosis/m² del esquema de cisplatino y del protocolo de cada hospital. Además del tipo de suero a esta dosis de cisplatino se recomienda administrar cloruro potásico añadido en algunos sueros y suplemento de sulfato magnésico para forzar la diuresis.
- ▶ Cisplatino debe administrarse mediante perfusión intravenosa en 30 minutos-2 horas.
- ▶ Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio ya que pueden originarse precipitados en contacto con cisplatino. La solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.
- ▶ La mezcla no debe refrigerarse por riesgo de precipitación.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Evitar o monitorizar la administración concomitante de fármacos neurotóxicos, nefrotóxicos (cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B), ototóxicos (aminoglucósidos) o antihipertensivos (furosemida, hidralazina, diazóxido y propranolol) por posible toxicidad aditiva.
 - Monitorizar niveles séricos de litio ya que se ha observado valores menores en pacientes tratados con sales de litio y cisplatino.
 - Está estrictamente contraindicada la administración de la vacuna de la fiebre amarilla a pacientes tratados con cisplatino.
 - No deben administrarse vacunas de virus vivos durante los tres meses siguientes al final del tratamiento con cisplatino.
 - Cisplatino puede reducir la absorción de fenitoína con un menor control de la epilepsia cuando la fenitoína se administra como tratamiento actual. Durante la terapia con cisplatino está estrictamente contraindicado el inicio de un nuevo tratamiento anticonvulsivante con fenitoína.
 - Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente, con deshidratación (se requiere hidratación antes y después de la administración para prevenir una disfunción renal grave), con mielosupresión, con deterioro auditivo preexistente, con neuropatía causada por cisplatino y en período de lactancia.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Náuseas y vómitos, anorexia	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Cansancio, astenia	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día).
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras ir al baño. • Cuidar la piel y realizar una adecuada higiene bucal. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si aparece fiebre > 38 °C. • Vigilar aparición de petequias o sangrado.
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> • Acudir a urgencias.
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Nefrotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Beber suficiente líquido en pequeñas cantidades.
Cualquier otro síntoma: dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar con su médico o farmacéutico.
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.

PRECAUCIONES

- ▶ Insuficiencia renal. La nefrotoxicidad es común en el tratamiento con cisplatino. Estimular una hidratación oral adecuada del paciente. Evitar asociar otros medicamentos nefrotóxicos si existen otras alternativas de tratamiento. Utilizar cisplatino con precaución en pacientes con función renal previa alterada.
- ▶ Neutropenia. La fiebre o cualquier evidencia de infección debe tratarse de forma prioritaria para evitar complicaciones.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino para asegurar una correcta eliminación.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Informar al paciente de los síntomas más frecuentes relacionados con las reacciones de hipersensibilidad (disnea, dolor en el pecho, rubor o taquicardia), para que si se produce cualquiera de ellos avise inmediatamente.

- ▶ Avisar al paciente que este tratamiento provoca con mucha frecuencia aparición de náuseas y vómitos por lo que debe tomar la medicación prescrita para su prevención en los días siguientes, así como recordar los medicamentos de rescate que tiene indicados para que los tome si los necesita.
- ▶ Dar a conocer al paciente que el tratamiento con cisplatino puede causar pérdida de audición o acúfenos para que avise a su médico y se pueda vigilar si aparece.
- ▶ Informar que debe utilizar una contracepción adecuada durante el tratamiento y al menos 6 meses después de la última dosis en el caso de mujeres.

FÁRMACO:

PACLITAXEL MONOTERAPIA

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Tratamiento de cáncer de ovario, primario peritoneal o de las trompas de Falopio recurrente resistente a platino.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADAS:**
 - Dosis de paclitaxel: 80 mg/m² días 1,8,15 y 22 de un ciclo cada 28 días. Continuar hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS**
 - Toxicidades:

Neutrófilos 0,5 a <1 x 10 ⁹ /L o plaquetas 50 a <100 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos <0,5 x 10 ⁹ /L o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 25%
Neuropatía periférica grado 2	Reducir la dosis un 25%, si persiste un 50%
Neuropatía periférica grado 3	Suspender el tratamiento
Otras toxicidades grado 3 no hematológicas	Retrasar hasta toxicidad ≤grado 2 y reiniciar con disminución del 25%
Toxicidad no hematológica grado 4	Suspender el tratamiento
Cualquier grado de edema macular cistoide	Suspender el tratamiento

- Disfunción hepática:

GPT		BILIRRUBINA TOTAL	DOSIS
<10 LSN	y	≤1,25 LSN	175mg/m ²
<10 LSN	y	1,26-2 LSN	135mg/m ²
<10 LSN	y	2,01-5 LSN	90mg/m ²
≥10 LSN	y/o	>5 LSN	No administrar

- Disfunción renal: No es necesario ajuste de dosis.
- Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustes de dosis, aunque tienen más riesgo de presentar toxicidad severa.

► **REVISAR:**

- Hemograma.
- Función renal.
- Función hepática.
- Presión sanguínea y pulso.

ADMINISTRACIÓN

- Se administra en perfusión de 3 h utilizando un filtro de 0,22 micras de baja adsorción de proteínas.
- Vigilar reacciones de hipersensibilidad. Son más frecuentes durante los dos primeros ciclos en los primeros 30 minutos. Para la prevención de estas reacciones utilizar un anti H1y H2 y corticoides como premedicación.
- *Nota: Algunos estudios han valorado la posibilidad de eliminar la profilaxis con antiH2 (69).*
- Monitorizar la presión sanguínea y el pulso durante la infusión.
- Es un fármaco irritante con propiedades vesicantes.
- Emetogenicidad: se considera un protocolo de baja emetogenicidad. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor 5HT3, metoclopramida o corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo medicamentos de venta libre, medicina alternativa y complementos dietéticos.
- **INTERACCIONES:**
 - Paclitaxel: Es metabolizado a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C8 por lo que sus concentraciones plasmáticas pueden verse afectadas si se administra con fármacos inhibidores, inductores o sustratos de estas isoenzimas. Metronidazol y disulfiram si el excipiente incluye alcohol.

EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar rápidamente si nota algún síntoma relacionado con la administración.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol. • No administrar AINEs por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
Alteración función hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho de los valores de transaminasas.
Edema	<ul style="list-style-type: none"> • Ingerir dieta baja en sal. • Evitar ropa ajustada. • Elevar las piernas.
Alopecia	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.

PRECAUCIONES

- ▶ En pacientes ampliamente pretratadas, con un mal PS y de edad avanzada.
- ▶ Paclitaxel contiene alcohol que combinado con los antihistamínicos puede producir sueño, podría influir en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Historia de hipersensibilidad severa a paclitaxel u otros fármacos que posean en su formulación Cremophor EL.
- ▶ Pacientes con mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ Embarazo o lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Informar al paciente de los síntomas más frecuentes relacionados con las reacciones de hipersensibilidad (disnea, dolor en el pecho, rubor o taquicardia), para que si se produce cualquiera de ellos avise inmediatamente.
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.

FÁRMACO

TOPOTECAN EN MONOTERAPIA ESQUEMA SEMANAL

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Topotecan en monoterapia está indicado en pacientes con cáncer de ovario platino resistente o refractario recurrente en pacientes con PS ECOG \leq 2.
 - *Nota:* Valorar esquema semanal en pacientes de edad avanzada, ECOG 2 o que hayan sido tratadas con numerosas líneas de tratamiento. En el estudio de Sehouli et al. JCO 2011 no hubo diferencias estadísticamente significativas en SLP (mediana de 3 meses para topotecan semanal vs 4,4 meses para topotecan diario; HR= 1,29. IC95% 0,96-1,76), SG (mediana de 9,3 meses para topotecan semanal vs 9,6 meses para topotecan diario; HR=1,04. IC95% 0,74-1,44) y tasa de respuesta (47% en topotecan semanal vs 58% en topotecan diario; RR=1,21. IC95% 0,96-1,76).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Topotecan 4mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.
 - Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	DOSIS
20-39 mL/min	50%
<20 mL/min	Contraindicado

- Ajuste de dosis por disfunción hepática: No administrar en pacientes con bilirrubina total >10mg/dL.
- Toxicidad hematológica:

Neutrófilos 1 a <1,5 x 10 ⁹ /L o plaquetas 50 a <100 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L o neutropenia febril o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 25%
Neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L o neutropenia febril o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L con dosis reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 40%

- Toxicidad no hematológica grado 3-4: reducir dosis un 25%.
- Síntomas sugestivos de neumonitis: discontinuar si se confirma la neumonitis.

► **REVISAR:**

- Función renal.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Bilirrubina total.

ADMINISTRACIÓN

- Topotecan se administra en perfusión intravenosa de 30 minutos los días 1, 8 y 15.
- Es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.
- Protocolo de bajo poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética en monoterapia con corticoide o bien antagonista 5HT3 según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

► **INTERACCIONES:**

- Vacunas atenuadas.
- Fenitoína (aumenta el aclaramiento de topotecan disminuyendo su concentración plasmática).
- Fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4.
- Inhibidores de la glucoproteína-P (ciclosporina produce elevaciones de las concentraciones plasmáticas de topotecan).
- La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de topotecan.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol. • Evitar AINEs por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado o dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar con su médico o farmacéutico.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria.
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Acuda al médico si $T^a > 38^\circ$

PRECAUCIONES

- ▶ Utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para neumonitis.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a topotecan o a alguno de los excipientes;
- ▶ Pacientes con insuficiencia renal preexistente (aclaramiento < 20 mL/min).
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ Embarazo o lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si $T^a > 38^\circ$.
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.

FÁRMACO:**TOPOTECAN EN MONOTERAPIA ESQUEMA DIARIO****PACIENTE**

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Topotecan en monoterapia está indicado en pacientes con cáncer de ovario platino resistente o refractario recurrente en pacientes con PS ECOG \leq 2.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Topotecan 1,5 mg/m²/día x 5 días cada 21 días hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.
 - En pacientes pretratadas con numerosas líneas de quimioterapia o con mal PS, valorar ajustar la dosis de inicio a 1 mg/m²/día x 5 días.
 - Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	DOSIS
20-39 mL/min	50%
<20 mL/min	Contraindicado

- ▶ Ajuste de dosis por disfunción hepática: No administrar en pacientes con bilirrubina total >10mg/dL.
- ▶ Toxicidad hematológica:

Neutrófilos 1 a <1,5 x 10 ⁹ /L o plaquetas 50 a <100 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L o neutropenia febril o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 20%
Neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L o neutropenia febril o plaquetas <50 x 10 ⁹ /L con dosis reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir la dosis un 40%

- ▶ Toxicidad no hematológica grado 3-4: reducir dosis un 20%.
- ▶ Síntomas sugestivos de neumonitis: discontinuar si se confirma la neumonitis.
- ▶ **REVISAR:**
 - Función renal.
 - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
 - Bilirrubina total.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Topotecan se administra en perfusión intravenosa de 30 minutos del día 1 al 5.
- ▶ Es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.
- ▶ Protocolo de bajo poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética en monoterapia con corticoide o bien antagonista 5HT3 según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

INTERACCIONES:

- ▶ Vacunas atenuadas.
- ▶ Fenitoína (aumenta el aclaramiento de topotecan disminuyendo su concentración plasmática).
- ▶ Fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4.
- ▶ Inhibidores de la glucoproteína-P (ciclosporina produce elevaciones de las concentraciones plasmáticas de topotecan).
- ▶ La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de topotecan.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol. • Evitar AINEs por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado o dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar con su médico o farmacéutico.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria.
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Acuda al médico si T^a> 38°

PRECAUCIONES

- ▶ Utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para neumonitis.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a topotecan o a alguno de los excipientes;
- ▶ Pacientes con insuficiencia renal preexistente (aclaramiento <20 mL/min).
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ Embarazo o lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si T^a>38°.
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.

FÁRMACO:

NAB-PACLITAXEL MONOTERAPIA

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Sí/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Sí/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Tratamiento del cáncer de cuello uterino metastásico y recurrente en pacientes platino-resistentes (indicación no aprobada).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** 125 mg/m² los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - En los pacientes que presenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía sensitiva grave, la dosis debe reducirse un 20% en los ciclos sucesivos. Tras la reaparición de neutropenia grave o neuropatía sensitiva grave, debe efectuarse una nueva reducción de dosis. La administración no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm³.
 - En el caso de neuropatía sensitiva grado 3, se debe interrumpir de manera temporal el tratamiento hasta la resolución a grado 1 o 2 y, a continuación, reducir la dosis para todos los ciclos sucesivos.
- ▶ **REVISAR:**
 - Hemograma.
 - Función hepática.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Se debe administrar la dispersión de nab-paclitaxel reconstituida por vía intravenosa utilizando un equipo de perfusión que incorpore un filtro de 15 micras. Tras la administración, se recomienda lavar a fondo la vía intravenosa con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para asegurar la administración completa de la dosis.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Se debe tener cuidado al administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inhibidores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (ketoconazol y antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo,

clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), porque la toxicidad de paclitxel puede aumentar debido a la mayor exposición a éste. Se recomienda no administrar paclitxel con inductores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina), porque el menor grado de exposición a paclitxel puede afectar a su eficacia.

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pirexia, fiebre	<ul style="list-style-type: none"> Acudir a urgencias si fiebre > 38 °C.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. Cuidar la piel y la boca. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. Acudir a urgencias si fiebre > 38 °C.
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> Comer sus alimentos preferidos. Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Trastornos oculares (visión borrosa, aumento del lagrimeo, ojo seco, queratoconjuntivitis seca)	<ul style="list-style-type: none"> Papadear frecuentemente. Evitar frotarse los ojos. Consultar al médico.
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> Consultar al médico.
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> Acudir a urgencias.
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> Control de la tensión frecuente. Dieta sin sal ni cafeína. Consultar a su médico.
Náuseas y vómitos, anorexia	<ul style="list-style-type: none"> Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. Hidratar convenientemente.
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> Beber abundante agua (2-3 litros al día). Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. Comer los alimentos fríos o templados.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> Beber líquido abundante durante el día. Ejercicio suave diario (andar). Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> Usar un champú suave y un cepillo blando. Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> Usar productos hidratantes sin perfume. Proteger la piel del frío y del sol. Usar protección solar con factor de al menos 30.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> Puede mejorar con la administración de paracetamol.
Mareos, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día).
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> Cepillar los dientes tras cada comida. Utilizar un cepillo dental blando. Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.

PRECAUCIONES

- ▶ Hipersensibilidad.
- ▶ Insuficiencia hepática, renal y/o cardíaca.
- ▶ Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta un mes tras su finalización.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- ▶ Lactancia.
- ▶ Pacientes con un recuento basal de neutrófilos < 1.500 células/mm³.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ Para detectar en caso de reacciones de hipersensibilidad, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión experimenta problemas respiratorios, como dificultad para respirar o tos seca, así como entumecimiento, hormigueo, sensibilidad al tacto o debilidad muscular en caso de neurosensibilidad.

FÁRMACO:

DOCETAXEL

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:** Tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y primario peritoneal en recaída o progresión. (Pacientes platino-refractarias) (*Uso Fuera de Ficha Técnica*)
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** 75 mg/m² de docetaxel día 1 cada ciclo de 21 días hasta progresión de la enfermedad. Duración: 9 ciclos.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - **Docetaxel:**
 - 60 mg/m²: en pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel.
 - Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.
 - En caso de neutropenia grave (< 500 células/mm³ durante 7 o más días) durante un ciclo de la terapia con docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas.
 - Docetaxel se debe administrar cuando el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas >90 x 10⁹/L.
 - Docetaxel no se debe administrar si bilirrubina sérica por encima del ULN o para pacientes con elevaciones de transaminasas > 3.5 x ULN junto con fosfatasa alcalina > 6 x ULN. (ULN=límite superior del rango normal).
- ▶ **REVISAR:**
 - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
 - Fosfatasa alcalina
 - Bilirrubina total (mg/dl):
 - GOT / GPT.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Docetaxel se administra en infusión de 60 minutos.
- ▶ Premedicación: Dexametasona 8 mg /12 h x 3 días empezando el día previo a la administración de docetaxel para evitar reacción infusional y prevenir efectos adversos a docetaxel como dolor y edema.
- ▶ Se puede usar, además, con antihistamínico H1 y H2 y corticoides para prevenir las reacciones de hipersensibilidad en la infusión de docetaxel.
- ▶ *Nota: Algunos estudios han valorado la posibilidad de eliminar la profilaxis con antiH2 (69).*

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Sustrato del CYP3A4.
 - Fuerte unión a proteínas plasmáticas (>95%).

EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar el uso de G-CSF. • Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital.
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día).
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • usar antieméticos (ej: metoclopramida).
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Acuda al médico si $t^{\circ} > 38^{\circ}$.
Edema (hinchazón de piernas y manos)	<ul style="list-style-type: none"> • Elevar las piernas si está descansando. • Evitar ropa ajustada.

PRECAUCIONES

- ▶ La mielosupresión es dosis-limitante para el docetaxel. Se debe interrumpir el tratamiento si se observan depresiones de la médula ósea o alteraciones de la función renal hasta obtener valores normales.
- ▶ Puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave.
- ▶ Realizar un seguimiento de los niveles hidroeléctricos de pacientes con reacciones adversas digestivas graves.
- ▶ Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- ▶ La onicólisis inducida por docetaxel y la toxicidad cutánea de las manos se pueden prevenir advirtiendo de la importancia de un calzado amplio y cómodo, un correcto corte de uñas, evitar zonas de presión, evitar agentes irritantes, evitar la exposición al sol, y el uso de calcetines de algodón y transpirables, así como la utilización de otras medidas como el uso de guantes congelados, comenzando 15 minutos antes de la infusión de docetaxel hasta 15 minutos después del final de la infusión de docetaxel.
- ▶ Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

FÁRMACO

OLAPARIB

PACIENTE

- ▶ Edad:
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ **Indicaciones:**
 - Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.
 - Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, con mutación BRCA1/2 (germinal o somática) que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.
 - En combinación con bevacizumab, para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la combinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica.

DOSIS

▶ DOSIS RECOMENDADA:

PRESENTACIÓN	DOSIS RECOMENDADA
Comprimidos de 100 y 150 mg	300 mg / 12h (dosis diaria 600 mg)

- Las cápsulas no deben ser sustituidas por los comprimidos, miligramo por miligramo, debido a las diferencias en la dosificación y en la biodisponibilidad de cada formulación. Por tanto, se deben seguir las recomendaciones de dosis para cada formulación.
- Cuando se utiliza en pacientes que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino, el tratamiento debe iniciarse no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la última dosis de quimioterapia con platino.
- Duración de tratamiento:
 - Mantenimiento de primera línea: hasta progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años si no hay evidencia radiológica de progresión de la enfermedad. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico puedan seguir beneficiándose del tratamiento continuado, pueden recibir tratamiento más allá de 2 años.
 - Mantenimiento en recaída platino-sensible: se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

▶ **AJUSTES DE DOSIS:**

- Edad: no requiere ajuste.
- Insuficiencia renal: leve: no requiere ajuste; moderada (aclaramiento 31 a 50 ml/min) 200 mg / 12 h (comprimidos); grave: no se recomienda.
- Insuficiencia hepática: leve a moderada: no requiere ajuste; grave: no se recomienda.
- Ajuste de dosis recomendados por reacciones adversas:

	COMPRIMIDOS	CÁPSULAS
Primera reducción de dosis	250 mg / 12h (dosis diaria 500 mg)	200 mg / 12h (dosis diaria 400 mg)
Segunda reducción de dosis	200 mg / 12h (dosis diaria 400 mg)	100 mg / 12h (dosis diaria 200 mg)

- ▶ **REVISAR:** confirmación de mutaciones germinales o somáticas dañinas o con indicios serlo en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) 1 ó 2 utilizando un test validado para el tratamiento de mantenimiento de primera línea.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidado aproximadamente a la misma hora todos los días.
- ▶ Se administra por vía oral CON o SIN alimentos.
- ▶ Las cápsulas o los comprimidos se deben tragar enteros y con agua, sin masticar ni triturar.
- ▶ Si se olvida una dosis, la paciente debe tomar su siguiente dosis normal en el momento programado.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ Interacciones:
 - Se debe tener especial precaución si se asocia con vacunas, agentes inmunosupresores o con medicamentos citotóxicos.
 - No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A.
 - Si es necesario administrar un inhibidor potente, se recomienda reducir la dosis a 100 mg / 12h (comprimidos).
 - Si es necesario administrar un inhibidor moderado, se recomienda reducir la dosis a 150 mg / 12h (comprimidos).
 - Olaparib parece ser inhibidor leve del CYP3A, por lo que se debe tener precaución si se administran concomitantemente sustratos de esta enzima con estrecho margen terapéutico (ej: simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergotamínicos, fentanilo, pimozida, sirolimus, tacrolimus, quetiapina).

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Náuseas y vómitos, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Fatiga, cefalea, mareo	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Tos, disnea, neumonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar a su médico.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.

PRECAUCIONES

- ▶ Reacciones adversas hematológicas.
- ▶ Si aparecen signos de neumonitis, se debe interrumpir el tratamiento y tratar adecuadamente.
- ▶ No usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento, durante y hasta un mes después de finalizarlo.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- ▶ Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias.
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.
- ▶ Los comprimidos y las cápsulas no son intercambiables, miligramo a miligramo, reforzar en caso de cambio de presentación.
- ▶ Si nota dificultad para respirar, tos o sibilancias debe consultar con su médico, pues existe riesgo de presentar neumonitis.

- ▶ Los comprimidos y las cápsulas deben conservarse a temperatura ambiente, fuera del alcance de los niños, alejados de fuentes de calor, luz o humedad.

ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas.
- ▶ Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado farmacológico.
- ▶ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.

FÁRMACO:

NIRAPARIB

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ **Indicaciones:**
 - Tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino.
 - Tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
 - Tratamiento de mantenimiento de 1ª línea: 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) una vez al día. En pacientes que pesan ≥ 77 kg y tienen un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento $\geq 150.000/\text{mcl}$, la dosis de inicio es de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) una vez al día.
 - Tratamiento de mantenimiento en recaída: 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) una vez al día.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - En primer lugar, interrumpir el tratamiento (no más de 28 días) para permitir a la paciente que se recupere de la reacción adversa. En caso de que la reacción adversa reaparezca, se recomienda interrumpir el tratamiento y después reanudar a una dosis más baja como se indica en esta tabla:

	200 mg	300 mg
Dosis inicial	200 mg	300 mg
Primera reducción de dosis	100 mg / día	200 mg / día
Segunda reducción de dosis	Suspender tratamiento	100 mg / día

- Ajuste de dosis por reacciones adversas hematológicas:

<p>Reacción adversa hematológica que precisa transfusión o apoyo con factor de crecimiento hematopoyético.</p>	<p>En las pacientes con un recuento de plaquetas $\leq 10.000/\mu\text{l}$, se debe considerar una transfusión de plaquetas. Si hay otros factores de riesgo de hemorragia, como la administración concomitante de anticoagulantes o antiplaquetarios, se debe considerar la interrupción de la administración de estos productos y/o la transfusión con un recuento plaquetario más alto. Reanudar la administración de niraparib a una dosis reducida.</p>
--	---

<p>Recuento de plaquetas < 100.000/μl</p>	<p>PRIMER ACONTECIMIENTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir la administración durante máximo 28 días y controlar el hemograma cada semana, hasta que el recuento de plaquetas vuelva a \geq 100.000/μl. - Reanudar la administración a la misma dosis o a una dosis reducida según la Tabla 1, de acuerdo con la evaluación clínica. - Si el recuento de plaquetas es < 75.000/μl en cualquier momento, reanudar a una dosis reducida según la tabla 1. <p>SEGUNDO ACONTECIMIENTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir la administración durante máximo 28 días y controlar el hemograma cada semana, hasta que el recuento de plaquetas vuelva a \geq 100.000/μl. - Reanudar la administración a una dosis reducida según tabla 1. - Suspender definitivamente la administración si el recuento de plaquetas no ha vuelto a valores aceptables en el plazo de 28 días del período de interrupción de la dosis o si ya se ha reducido la dosis a la paciente a 100 mg/día.
<p>Neutrófilos < 1.000/μl o hemoglobina < 8 g/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir la administración durante máximo 28 días y controlar el hemograma cada semana, hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a \geq 1.500/μl o hasta que la hemoglobina vuelva a \geq 9 g/dl. - Reanudar la administración a una dosis reducida según tabla 1. - Suspender definitivamente la administración si los neutrófilos, la hemoglobina o ambos no han vuelto a valores aceptables en el plazo de 28 días del período de interrupción de la dosis o si ya se ha reducido la dosis a la paciente a 100 mg/día.
<p>Diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA)</p>	<p>Suspender permanentemente la administración de niraparib.</p>

- Ajuste de dosis por peso corporal: Se puede considerar la administración de una dosis inicial de 200 mg en pacientes con peso inferior a 58 kg.
- No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.
- No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (cualquier AST y BT > 1,5 a 3 x LSN) se recomienda dosis inicial de 200 mg/día. No hay datos en insuficiencia hepática grave.
- Duración del tratamiento: hasta progresión de la enfermedad o toxicidad.

▶ **REVISAR:**

- Hemograma.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidado aproximadamente a la misma hora todos los días.
- ▶ Se administra por vía oral CON o SIN alimentos.
- ▶ Las cápsulas se deben tragar enteras y con agua, sin masticar ni triturar.
- ▶ Si vomita o se olvida una dosis, la paciente debe tomar su siguiente dosis normal en el momento programado.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **Interacciones:**
 - Se debe tener especial precaución si se asocia con vacunas, agentes inmunosupresores o con medicamentos citotóxicos.
 - No se conocen interacciones potencialmente importantes entre niraparib y otros medicamentos.

EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Náuseas y vómitos, anorexia	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Mareos, Cansancio, Dolor de cabeza	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día).
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Hipertensión, crisis hipertensiva	<ul style="list-style-type: none"> • Antes de empezar el tratamiento, controlar la hipertensión preexistente. • Durante el tratamiento, controlar la tensión al menos semanalmente durante los 2 primeros meses, después mensualmente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Controlar la hipertensión con medicamentos antihipertensivos. • Consultar a su médico si detecta valores elevados.
Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)	<ul style="list-style-type: none"> • Es un trastorno neurológico raro y reversible, con síntomas como convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, trastornos visuales, hipertensión. • Informar a su médico en caso de aparecer estos síntomas. • Interrumpir el tratamiento si se confirma este diagnóstico.
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> • Acudir a urgencias.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol.

PRECAUCIONES

- ▶ No usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento, durante y hasta un mes después de finalizarlo.
- ▶ Contiene lactosa y tartrazina, precaución en pacientes alérgicos o intolerantes.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- ▶ Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.
- ▶ Las cápsulas deben conservarse a temperatura ambiente, fuera del alcance de los niños, alejados de fuentes de calor, luz o humedad.

ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado farmacológico.
- ▶ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.

FÁRMACO:

RUCAPARIB

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ **Indicaciones:**
 - En monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino.
 - En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino (*indicación no financiada a 15 de noviembre de 2022*).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** 600 mg / 12h.
 - En caso de terapia de mantenimiento, esta debe iniciarse dentro de un plazo de 8 semanas de haber completado la dosis final del régimen con platino.
 - Duración: hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**

Dosis inicial	600 mg / 12h (2 comprimidos de 300 mg / 12h)
1ª reducción de dosis	500 mg / 12h (2 comprimidos de 250 mg / 12h)
2ª reducción de dosis	400 mg / 12h (2 comprimidos de 200 mg / 12h)
3ª reducción de dosis	300 mg / 12h (1 comprimido de 300 mg / 12h)

- Al inicio del tratamiento se producen elevaciones de las transaminasas hepáticas y generalmente son transitorias:
 - Las elevaciones de AST/ALT de grados 1-3 se pueden controlar sin cambiar la dosis de rucaparib.
 - Si grado 3 sin otros signos de disfunción hepática: interrumpir tratamiento y control semanal de transaminasas hasta que bajen a grado ≤ 2 . Reiniciar con misma dosis o dosis inferior a criterio médico.
 - Si grado 4, interrumpir tratamiento hasta que bajen a grado ≤ 2 y reiniciar entonces con reducción de dosis + control de transaminasas semanal al menos durante 3 semanas.
- Pacientes de edad avanzada: no requiere ajuste.
- Insuficiencia hepática: no requiere ajuste en leve o moderada. Si moderada, control minucioso de la función hepática. No se recomienda si insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal: no requiere ajuste en leve o moderada. No se recomienda en insuficiencia renal grave.

► **REVISAR:**

- Enzimas hepáticas.
- Mutaciones germinales o somáticas dañinas o con indicios serlo en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) 1 ó 2 utilizando un test validado en el tratamiento de pacientes tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia con platino.

ADMINISTRACIÓN

- Fijar la hora de administración con el paciente/cuidado aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Se administra por vía oral CON o SIN alimentos.
- Los comprimidos se deben tragar enteros y con agua, sin masticar ni triturar.
- Si se olvida una dosis, la paciente debe tomar su siguiente dosis normal en el momento programado.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- **INTERACCIONES:**
 - Algunos datos sugieren que el metabolismo de rucaparib puede verse alterado por la administración concomitante con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4.
 - Administrar con precaución si terapia concomitante con inhibidores de la P-gp.
 - Rucaparib es inhibidor moderado de CYP1A2 y leve de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A. Precaución cuando se administren concomitantemente medicamentos sustratos de estas enzimas, especialmente si son fármacos de estrecho margen terapéutico
 - No se recomienda el ajuste de la dosis para coadministración con anticonceptivos orales

EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Suelen aparecer tras 8-10 semanas de tratamiento. • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Fotosensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar exposición solar directa. • Uso de sombrero y prendas protectoras mientras estén al aire libre. • Protector solar y bálsamo de labios con FPS al menos 50.
Náuseas y vómitos, anorexia, dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Pueden utilizarse fármacos antieméticos (antagonistas de 5-HT3, dexametasona, aprepitant o similar) incluso de manera profiláctica.
Mareos, Cansancio, Fatiga	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)
Alteración función hepática y/o renal	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico
Disgeusia o cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua (2-3 litros al día). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 50.
Síndrome mielodisplásico, Leucemia Mieloide Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción adversa grave poco frecuente. Se debe derivar a la paciente a seguimiento por hematología en caso de sospecha

PRECAUCIONES

- ▶ No usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento, durante y hasta un mes después de finalizarlo.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- ▶ Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia:
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.
- ▶ Los comprimidos deben conservarse a temperatura ambiente, fuera del alcance de los niños, alejados de fuentes de calor, luz o humedad.

ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado farmacológico.
- ▶ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.

FÁRMACO:**OLAPARIB + BEVACIZUMAB****PACIENTE**

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ **Indicaciones:**
 - En combinación con bevacizumab, para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la combinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica.

DOSIS**▶ DOSIS RECOMENDADA:**

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	DOSIS RECOMENDADA
OLAPARIB	Comprimidos de 100 y 150 mg	300 mg / 12h (dosis diaria 600 mg)
BEVACIZUMAB	Vial 25 mg/ml	15 mg / kg cada 3 semanas

- Duración de tratamiento:
 - Olaparib: hasta la progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años si no hay evidencia radiológica de progresión de la enfermedad tras 2 años de tratamiento. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico puedan seguir beneficiándose del tratamiento continuado con olaparib, pueden continuar recibiendo el tratamiento más allá de 2 años.
 - Bevacizumab: duración total recomendada del tratamiento de un máximo de 15 meses, incluidos los períodos en combinación con quimioterapia y de mantenimiento.

▶ AJUSTES DE DOSIS:

- **Olaparib:**
 - Edad: no requiere ajuste.
 - Insuficiencia renal: leve: no requiere ajuste; moderada (aclaramiento 31 a 50 ml/min) 200 mg / 12 h (comprimidos); grave: no se recomienda.
 - Insuficiencia hepática: leve a moderada: no requiere ajuste; grave: no se recomienda.
 - Ajuste de dosis recomendados por reacciones adversas:

	COMPRIMIDOS	CÁPSULAS
Primera reducción de dosis	250 mg / 12h (dosis diaria 500 mg)	200 mg / 12h (dosis diaria 400 mg)
Segunda reducción de dosis	200 mg / 12h (dosis diaria 400 mg)	100 mg / 12h (dosis diaria 200 mg)

- **Bevacizumab:** no se recomienda la reducción de dosis en caso de aparecer reacciones adversas. Si es necesario, se interrumpirá el tratamiento o se omitirá una dosis. El tratamiento se interrumpirá definitivamente en caso de:
 - Perforación gastrointestinal.
 - Desarrollo de fístulas de grado 4.
 - Heridas por cualquier causa, ya que bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización de heridas.
 - Hipertensión significativa que no se controla con tratamiento antihipertensivo.
 - Desarrollo de proteinuria de grado 4.
 - Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
 - Hemorragia grado 3-4.
- ▶ **REVISAR:**
 - Confirmación de mutaciones germinales o somáticas dañinas o con indicios serlo en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) 1 ó 2 utilizando un test validado.
 - Hemograma.
 - Tensión arterial.
 - Proteinuria.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ **Bevacizumab:** Bevacizumab se administra en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada la segunda puede administrarse en 60 minutos y si ésta es también tolerada, la tercera y posteriores pueden administrarse en 30 minutos.
- ▶ **Olaparib** se administra vía oral:
 - Fijar la hora de administración con el paciente/cuidado aproximadamente a la misma hora todos los días.
 - Se administra por vía oral CON o SIN alimentos.
 - Los comprimidos se deben tragar enteros y con agua, sin masticar ni triturar.
 - Si se olvida una dosis, la paciente debe tomar su siguiente dosis normal en el momento programado

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Se debe tener especial precaución si se asocia con vacunas, agentes inmunosupresores o con medicamentos citotóxicos.
 - No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A.
 - Si es necesario administrar un inhibidor potente, se recomienda reducir la dosis a 100 mg / 12h (comprimidos)
 - Si es necesario administrar un inhibidor moderado, se recomienda reducir la dosis a 150 mg / 12h (comprimidos).

- Olaparib parece ser inhibidor leve del CYP3A, por lo que se debe tener precaución si se administran concomitantemente sustratos de esta enzima con estrecho margen terapéutico (ej: simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergotamínicos, fentanilo, pimozida, sirolimus, tacrolimus, quetiapina).

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Náuseas y vómitos, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
Fatiga, cefalea, mareo, malestar general	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
Tos, disnea, neumonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar a su médico.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> • Cepillar los dientes tras cada comida. • Utilizar un cepillo dental blando. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Complicaciones en la cicatrización, hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar procedimientos que aumenten el riesgo de hemorragia.
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> • Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar a su médico

PRECAUCIONES

- ▶ Reacciones adversas hematológicas.
- ▶ Si aparecen signos de neumonitis, se debe interrumpir el tratamiento y tratar adecuadamente.
- ▶ No usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento, durante y hasta un mes después de finalizarlo.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- ▶ Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.
- ▶ Los comprimidos y las cápsulas no son intercambiables, miligramo a miligramo.
- ▶ Si nota dificultad para respirar, tos o sibilancias debe consultar con su médico, pues existe riesgo de presentar neumonitis.
- ▶ Los comprimidos deben conservarse a temperatura ambiente, fuera del alcance de los niños, alejados de fuentes de calor, luz o humedad.

ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado farmacológico.
- ▶ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.

FÁRMACO:

PEMBROLIZUMAB + LENVATINIB (*indicación no financiada a 15 de noviembre de 2022*)

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Pembrolizumab, en combinación con Lenvatinib, está indicado para el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente en mujeres adultas con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
 - Pembrolizumab 200 mg cada 21 días o 400 mg cada 42 días hasta progresión o toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses de tratamiento (35 ciclos), lo que ocurra antes.
 - Lenvatinib 20 mg al día hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - **Pembrolizumab:**
 - No requiere ajuste de dosis. En caso de toxicidad inmunomediada severa o clínicamente relevante, suspender el tratamiento temporalmente hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
 - Valorar la adición de prednisona 1-2 mg/kg/día vía oral o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día en caso de toxicidad severa.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Colitis</i>	Grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4 o recurrente grado 3	Suspender definitivamente.
<i>Diabetes tipo 1</i>	Hiperglucemia Grado≥3 (glucosa > 250 mg/dL)	Suspender hasta recuperación o grado 1.
		Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
<i>Encefalitis</i>	Grado 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Hepatitis</i>	GOT/GPT 3-5 LSN o BT 1,5-3 LSN	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	GOT/GPT > 5 LSN o BT > 3 LSN	Suspender definitivamente.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Hipertiroidismo</i>	Grado \geq 3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
		Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controla, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
<i>Hipotiroidismo</i>	Cualquier Grado	El hipotiroidismo se puede controlar con terapia hormonal sustitutiva sin interrumpir el tratamiento.
<i>Insuficiencia suprarrenal o hipofisitis sintomática</i>	Grado 2	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que se controle con terapia hormonal sustitutiva.
	Grado 3-4	Suspender hasta recuperación o grado 1. Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
<i>Miocarditis</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Nefritis</i>	Creatinina 1,5 – 3 LSN	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Creatinina > 3 LSN	Suspender definitivamente.
<i>Reacciones cutáneas</i>	Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4 o confirmación de SSJ o NET	Suspender definitivamente.
<i>Reacciones infusionales</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Síndrome de Guillain Barré</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.

- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se recupera a Grados 0-1 en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de pembrolizumab o si no se puede reducir la dosis de corticosteroide a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día en el plazo de 12 semanas, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

▪ **Lenvatinib:**

- No es necesario ajuste en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No existen datos en insuficiencia renal grave.
- Ajuste por insuficiencia hepática:
 - No es necesario ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh A).
 - Aquellos pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B) requieren una monitorización estrecha y posiblemente requieran ajustes de dosis en base a la tolerabilidad del fármaco, sin embargo, no existen datos para establecer recomendación específica.
 - Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh C).

- Reacciones adversas Grado 2-3 o alteraciones de laboratorio Grado 4 excluyendo aquellas que se consideran amenazantes para la vida.

TOXICIDAD	MANEJO	MODIFICACIÓN
<i>Primera vez que ocurre</i>	Suspender hasta recuperación, grado 1 o grado 2 tolerable.	1 ^{er} escalón de reducción: 14 mg / día
<i>Segunda vez que ocurre (misma toxicidad u otra nueva)</i>	Suspender hasta recuperación, grado 1 o grado 2 tolerable.	2 ^o escalón de reducción: 10 mg / día
<i>Tercera vez que ocurre (misma toxicidad u otra nueva)</i>	Suspender hasta recuperación, grado 1 o grado 2 tolerable.	3 ^{er} escalón de reducción: 8 mg / día
<i>Cuarta vez que ocurre (misma toxicidad u otra nueva)</i>	Suspender definitivamente.	

- Toxicidad hematológica:

Neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L o plaquetas <75 x 10 ⁹ /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducir dosis conforme a los escalones de la tabla anterior.
---	--

- Proteinuria:

	MODIFICACIÓN
<i>Tira de orina negativa o 1+, o <1g/L de proteínas en orina</i>	Mantener dosis
<i>Resultado 2+ en tira de orina o ≥1 g/L de proteína en orina</i>	Obtener orina de 24 horas, mantener el tratamiento con una dosis reducida según tabla anterior y controlar cada 2 semanas.

► **REVISAR:**

- Tensión arterial.
- Proteinuria.
- Historia de trombosis.
- Electrocardiograma para detectar prolongaciones del QT.
- Función tiroidea (TSH) y adrenal.
- Determinación de GPT, GOT y GGT y niveles de electrolitos.

ADMINISTRACIÓN

► **Pembrolizumab:**

- Perfusión intravenosa de 30 minutos con filtro de 0,2 micras.
- Se trata de un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.

► **Lenvatinib:**

- 20 mg (2 cápsulas de 10mg) una vez al día vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos.
- En el día 1 de cada ciclo, lenvatinib debe tomarse aproximadamente 1 hora después de la administración de pembrolizumab.

- En caso necesario, se puede realizar una suspensión añadiendo las cápsulas sin romper ni triturar a una cucharada de agua o zumo de manzana en un vaso pequeño. Las cápsulas se deben dejar en el líquido durante al menos 10 minutos y remover durante al menos otros 3 minutos para que se disuelvan las cubiertas de las cápsulas.
- Olvido de dosis: en el caso de que hayan pasado menos de 12h de la hora de toma habitual, administrar la dosis cuanto antes. En caso contrario, omitir la dosis olvidada, no duplicar dosis.
- No tomar otra dosis en caso de vómito y continuar el tratamiento con normalidad.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Evitar el uso concurrente de fármacos que prolonguen el intervalo QT y/o puedan producir alteraciones electrolíticas relevantes y lenvatinib.
 - Lenvatinib es sustrato de CYP3A4 y glicoproteína-P, utilizar con precaución cuando se asocie a fármacos que sean sustratos de estas proteínas y posean margen terapéutico estrecho.
 - No se han realizado estudios formales de interacciones con pembrolizumab.
 - Se debe evitar los corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con pembrolizumab pueden utilizarse.

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> • Beber agua de forma abundante (2-3 litros al día salvo contraindicación). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados.
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces o existe riesgo de deshidratación, acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar signos de sangrado (encías, epistaxis, heces...). • Prevenir cortes y heridas. • Si el sangrado es severo, acudir a urgencias.

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Fenómenos tromboembólicos, ictus	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar al médico si nota debilidad de 1 lado del cuerpo, dificultad para pensar o hablar, modificaciones en el equilibrio, caída de un lado de la cara o visión borrosa.
Reducción de la fracción de eyección ventricular y alargamiento del segmento QT	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización cardiaca continua.
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> • Controlar la tensión de forma periódica • Puede ser necesario el tratamiento con fármacos antihipertensivos o la suspensión temporal de lenvatinib.
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar con tiras reactivas para proteínas en orina. • Vigilar aumento de peso, edema en cara, piernas o cuello.
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol. • Evitar AINEs por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Alteraciones hidroelectrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar magnesio, potasio, calcio y sodio.
Hipo/hipertiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico de función tiroidea cada 8-12 semanas.
Síndrome de mano-pie	<ul style="list-style-type: none"> • Beber agua de forma abundante (2-3 litros salvo contraindicación). • Correcta hidratación de manos y pies. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30. • Evitar ropa ajustada y utilizar calzado cómodo.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).

PRECAUCIONES

- ▶ Reacciones inmunomediadas graves: pueden ser de graves a mortales y suelen ocurrir durante el curso del tratamiento con pembrolizumab, pero pueden desarrollarse meses después de la interrupción de la terapia. Pueden incluir enterocolitis, perforación o hemorragia intestinal, hepatitis, dermatitis, neuropatía, endocrinopatía, neumonitis, así como toxicidades en otros sistemas orgánicos.
- ▶ Pacientes con hipertensión deben tener especial precaución mientras toman Lenvatinib. Es necesario control riguroso de la presión arterial (de forma diaria al menos los dos primeros ciclos, posteriormente cada 14 días y si no hay alteración, mensualmente), ya que Lenvatinib puede provocar una rápida aparición de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de Lenvatinib en los pacientes con hipertensión grave (superior a 160 mmHg sistólica o superior a 100 mmHg diastólica). El tratamiento con Lenvatinib puede reanudarse una vez que la hipertensión esté controlada.
- ▶ Riesgo de sangrado postoperatorio incrementado y complicaciones derivadas de la cicatrización de heridas..
- ▶ Alteración del intervalo QT, monitorización cardiaca.
- ▶ Pacientes con peso <60kg y/o edad ≥75 años pueden presentar menor tolerabilidad.
- ▶ Aquellos pacientes que hayan recibido cirugía o radioterapia previa presentan mayor riesgo de perforación gastrointestinal o fístula.
- ▶ Antes de comenzar el tratamiento con lenvatinib, se debe considerar la realización de un examen dental y de un reconocimiento odontológico adecuado y preventivo por el riesgo de osteonecrosis mandibular.

CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ▶ Diátesis hemorrágica.
- ▶ Cirugía mayor en las 4 semanas anteriores, heridas que requieran cicatrización.
- ▶ Hipertensión no controlada o enfermedad cardiovascular activa incluyendo ICC.
- ▶ Historia reciente de obstrucción intestinal maligna, o perforación gastrointestinal.
- ▶ Embarazo o lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.
- ▶ Monitorizar TA de forma periódica.
- ▶ Monitorizar la presencia de proteinuria mediante tiras reactivas o analítica de orina conforme a las indicaciones de su médico.
- ▶ Mujeres en edad fértil se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces.

ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado farmacológico.
- ▶ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
- ▶ Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
- ▶ Seguimiento de visitas.
- ▶ Preguntar directamente al paciente.

FÁRMACO:

PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA (indicación no financiada a 15 de noviembre de 2022)

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:**
 - Pembrolizumab en monoterapia está indicado en pacientes con MSI-H/MMRd que hayan progresado a una terapia previa con platino y no sean candidatas a cirugía curativa o radioterapia.

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
 - Pembrolizumab 200 mg cada 21 días o 400 mg cada 42 días hasta progresión o toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses de tratamiento (35 ciclos), lo que ocurra antes.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - Pembrolizumab:
 - No requiere ajuste de dosis. En caso de toxicidad inmunomediada severa o clínicamente relevante, suspender el tratamiento temporalmente hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
 - Valorar la adición de prednisona 1-2 mg/kg/día vía oral o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día en caso de toxicidad severa.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Colitis</i>	Grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4 o recurrente grado 3	Suspender definitivamente.
<i>Diabetes tipo 1</i>	Hiperglucemia Grado≥3 (glucosa > 250 mg/dL)	Suspender hasta recuperación o grado 1.
		Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
<i>Encefalitis</i>	Grado 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Hepatitis</i>	GOT/GPT 3-5 LSN o BT 1,5-3 LSN	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	GOT/GPT > 5 LSN o BT > 3 LSN	Suspender definitivamente.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Hipertiroidismo</i>	Grado ≥ 3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
		Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controla, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
<i>Hipotiroidismo</i>	Cualquier Grado	El hipotiroidismo se puede controlar con terapia hormonal sustitutiva sin interrumpir el tratamiento.
<i>Insuficiencia suprarrenal o hipofisitis sintomática</i>	Grado 2	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que se controle con terapia hormonal sustitutiva.
	Grado 3-4	Suspender hasta recuperación o grado 1. Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
<i>Miocarditis</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Nefritis</i>	Creatinina 1,5 – 3 LSN	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Creatinina > 3 LSN	Suspender definitivamente.
<i>Reacciones cutáneas</i>	Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4 o confirmación de SSJ o NET	Suspender definitivamente.
<i>Reacciones infusionales</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Síndrome de Guillain Barré</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.

- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se recupera a Grados 0-1 en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de pembrolizumab o si no se puede reducir la dosis de corticosteroide a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día en el plazo de 12 semanas, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

► **REVISAR:**

- Inestabilidad de microsátélites.
- Bioquímica con glucemia y electrolitos.
- Función renal.
- Función tiroidea (TSH) y adrenal.
- Determinación de GPT, GOT y GGT.

ADMINISTRACIÓN

► **Pembrolizumab:**

- Perfusión intravenosa de 30 minutos con filtro de 0,2 micras.
- Se trata de un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - No se han realizado estudios formales de interacciones con pembrolizumab.
 - Se debe evitar los corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con pembrolizumab pueden utilizarse.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces o existe riesgo de deshidratación, acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Hipo/hipertiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico de función tiroidea cada 8-12 semanas.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).

PRECAUCIONES

- ▶ Reacciones inmunomediadas graves: pueden ser de graves a mortales y suelen ocurrir durante el curso del tratamiento con pembrolizumab, pero pueden desarrollarse meses después de la interrupción de la terapia. Pueden incluir enterocolitis, perforación o hemorragia intestinal, hepatitis, dermatitis, neuropatía, endocrinopatía, neumonitis, así como toxicidades en otros sistemas orgánicos.
- ▶ Los pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- ▶ Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo o diabetes mellitus.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.

FÁRMACO:

DOSTARLIMAB (*indicación no financiada a 15 de noviembre de 2022*)

PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha).
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicaciones:** Tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) con pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR) / inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.
- ▶ Intervalo libre de recaída (meses).

DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** La dosis recomendada en monoterapia es de 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante los primeros 4 ciclos, seguidos de 1.000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado y tipo de toxicidad.
- ▶ **REVISAR:**
 - Hemograma.
 - Bioquímica con glucemia y electrolitos (potasio, sodio).
 - Función renal.
 - Función hepática.
 - Función tiroidea.
 - Estatus dMMR/MSI.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Administrar como infusión intravenosa durante 30 minutos.
- ▶ Usar un filtro de 0,2 a 1,2 µm de baja unión a proteínas en línea de infusión.
- ▶ No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

- ▶ Interacciones:
 - Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas pueden utilizarse.
 - Puede tomar paracetamol para dolores y molestias leves.
 - Ibuprofeno, naproxeno, ácido acetil salicílico, en otros fármacos de inmunoterapia se recomienda precaución por posibilidad de riesgo de sangrado, precaución.

EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces o existe riesgo de deshidratación, acudir al médico.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> • Puede mejorar con la administración de paracetamol. • Evitar AINEs, por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
Alteraciones hidroelectrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar magnesio, potasio, calcio y sodio.
Hipo/hipertiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico de función tiroidea cada 8-12 semanas.
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).

PRECAUCIONES

- ▶ Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- ▶ En pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- ▶ Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo o diabetes mellitus.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ En mujeres en edad fértil se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de dostarlimab.

REFERENCIAS

1. Cancer today [Internet]. [citado 7 de junio de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Ojeda González B, Marsé Fabregat R, Páez López-Bravo D. Cáncer epitelial de ovario. En: Tratado de oncología Tomo 1 Cortés-Funes H, Colomer Bosch R Ed. Barcelona: P. Permanyer; 2009. p. 999-1040.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
4. McCluggage W, Lax S, Soslow R, Malpica A, Longacr T. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours. 5 th. Lyon (France): IARC; 2020. (WHO Classification of Tumours; vol. 4).
5. Mendiola Fernández C, Cassinello Espinosa J. Guía OncoSur de Cáncer de Ovario [Internet]. Fundación OncoSur. Madrid; 2013 [citado 24 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-OncoSur-de-Cancer-de-Ovario.pdf>
6. Oaknin A, Guarch R, Barretina P, Hardisson D, González-Martín A, Matías-Guiu X, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en cáncer de ovario epitelial. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol*. 1 de abril de 2018;51(2):84-96.
7. Domchek SM, Robson ME. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2019;37(27):2501-9.
8. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet Lond Engl*. 26 de enero de 2008;371(9609):303-14.
9. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*. 15 de noviembre de 2000;89(10):2068-75.
10. Redondo A, Castelo B, Hernández Agudo E. Cáncer de ovario. En: *Oncología Clínica Volumen 2* González Barón, M Ed. Barcelona: Momento Médico Iberoamericana, SL; 2010. p. 389-414.
11. Rubio M, Gordón M, Estévez P, Bermejo M, Barahona M. Protocolo Hospitalario Andaluz de Cáncer Epitelial de Ovario. 2020.
12. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. octubre de 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
13. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. mayo de 2021;23(5):961-8.
14. Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. enero de 2013;24(1):138-44.
15. Herrera FG, Irving M, Kandalaf LE, Coukos G. Rational combinations of immunotherapy with radiotherapy in ovarian cancer. *Lancet Oncol*. agosto de 2019;20(8):e417-33.
16. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 de diciembre de 2015;(12):CD004706.
17. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 15 de enero de 2003;95(2):125-32.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2021 – March 3, 2021 [Internet]. [citado 15 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

19. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2011;29(27):3628-35.
20. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 17 de noviembre de 2004;96(22):1682-91.
21. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 17 de octubre de 2009;374(9698):1331-8.
22. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 29 de diciembre de 2011;365(26):2473-83.
23. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 29 de diciembre de 2011;365(26):2484-96.
24. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 5 de enero de 2006;354(1):34-43.
25. Ficha técnica Lynparza comprimidos recubiertos con película [Internet]. [citado 6 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114959004/FT_114959004.html
26. Ficha técnica Lynparza cápsulas duras [Internet]. [citado 6 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114959001/FT_114959001.html
27. Ficha técnica Zejula cápsulas duras [Internet]. [citado 6 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171235001/FT_1171235001.html
28. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. junio de 2017;18(6):779-91.
29. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de junio de 2012;30(17):2039-45.
30. Parmar MKB, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet Lond Engl*. 21 de junio de 2003;361(9375):2099-106.
31. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG - PubMed [Internet]. [citado 23 de julio de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16966687/>
32. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de julio de 2010;28(20):3323-9.
33. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. octubre de 2012;48(15):2361-8.

34. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de mayo de 2014;32(13):1302-8.
35. Ficha técnica Rubraca comprimidos recubiertos con película [Internet]. [citado 13 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171250003/FT_1171250003.html#4-5-interacci-n-con-otros-medicamentos-y-otras-formas-de-interacci-n
36. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 de octubre de 2018;29(Suppl 4):iv1-18.
37. González Martín A, Carballo González N, Medina Martínez J, Guerra Alta E. Cáncer cérvix. En: Tratado de oncología Tomo 1 Cortés-Funes H, Colomer Bosch R Ed. Barcelona: P. Permanyer; 2009. p. 1069-101.
38. Gallardo D, Serrano Olvera A, Morales F, Cantú D, González Enciso A, Mota A, et al. Cáncer de cuello uterino. En: Oncología Clínica Volumen 2 González Barón, M Ed. Madrid: Momento Médico Iberoamericana, SL; 2010. p. 439-48.
39. Cortés Bordoy J, Lubrano Rosales A, Martí Cardona L, Ponce i Sebastià J. Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, octubre 2018 [Internet]. Madrid: SEGO; 2018. 36 p. Disponible en: <http://www.svg.es/sites/default/files/CervixOncoguia2008.pdf>
40. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 21 de agosto de 2018;320(7):674.
41. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. junio de 2012;62(3):147-72.
42. Wright JD. Management of recurrent or metastatic cervical cancer [Internet]. UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/management-of-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer?search=cervical%20cancer&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=6#H2177909474
43. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2014;370(8):734-43.
44. Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, Shibata T, Katsumata N, Konishi I, et al. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol*. enero de 2010;40(1):90-3.
45. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de octubre de 2009;27(28):4649-55.
46. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de julio de 2005;23(21):4626-33.
47. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer. Version 1.2022 – October 26, 2021 [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
48. Sociedad Española de Oncología Médica: las cifras de cáncer en España 2021 [Internet]. SEOM; 2021 [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf

49. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://ci5.iarc.fr>, accessed [date]. [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017 [citado 10 de junio de 2021]. ((electronic version); vol. XI). Disponible en: <https://ci5.iarc.fr>
50. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasmas. Version 1.2022 – November 4, 2021 [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
51. Lara M, Petrement J. Guía Clínica de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de endometrio. [Internet]. Fundación OncoSur. Madrid; 2012 [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-clinica-de-diagnostico-y-tratamiento-del-Carino-ma-de-Endometrio.pdf>
52. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* febrero de 1983;15(1):10-7.
53. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* junio de 2014;15(7):e268-278.
54. Levine DA, Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, Lander E, Sivachenko A, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 1 de mayo de 2013;497(7447):67-73.
55. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* enero de 2016;27(1):16-41.
56. Chen L, Berek J. Endometrial carcinoma: Clinical features, diagnosis, prognosis, and screening. Up to Date [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www-uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening>
57. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. *Prog Obstet Ginecol.* 2017;60(3):274-302.
58. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* mayo de 2009;105(2):103-4.
59. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 16 de noviembre de 2005;97(22):1652-62.
60. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 9 de marzo de 2013;381(9869):805-16.
61. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* enero de 2021;31(1):12-39.
62. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III non inferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2012;125(S):771-3.
63. Ficha Técnica Jemperi concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211538001/FT_1211538001.html
64. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, Grisham RN, Aghajanian C, Cadoo K. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol Rep.* mayo de 2019;28:120-3.
65. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEY-NOTE-158 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de enero de 2020;38(1):1-10.

66. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2020;38(26):2981-92.
67. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de julio de 2018;36(20):2044-51.
68. van Weelden WJ, Massuger LFAG, ENITEC, Pijnenborg JMA, Romano A. Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol*. 2019;9:359.
69. Foreman E, Polwart C, Walker A, Chambers P. Histamine-2 (H2) antagonists can be safely removed from standard paclitaxel premedication regimens. *Br J Clin Pharmacol [Internet]*. [citado 26 de mayo de 2022];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.15363>

CON LA COLABORACIÓN DE:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca 

CLINIGEN

gsk

Incyte

MSD
INVENTING FOR LIFE

Pfizer

VIFOR
PHARMA

SYOWA KIRIN