

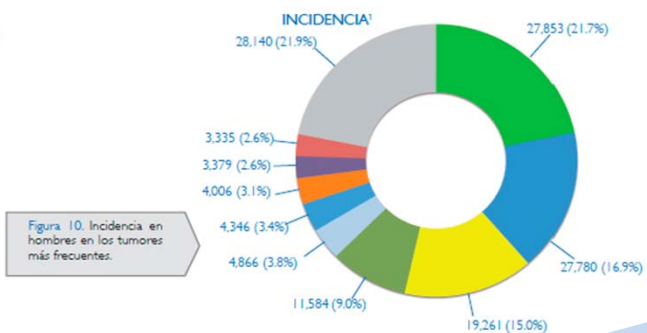
XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

ABORDATGE DELS EFECTES SECUNDARIS DELS TRACTAMENTS ONCOLÒGICS DES DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

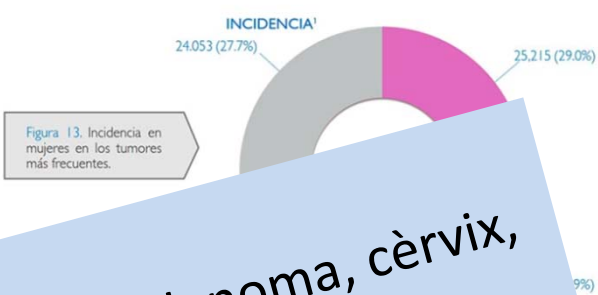
Dra. Cristina Ramírez i Dra. Núria Gimferrer

DADES CÀNCER ESPANYA 2012

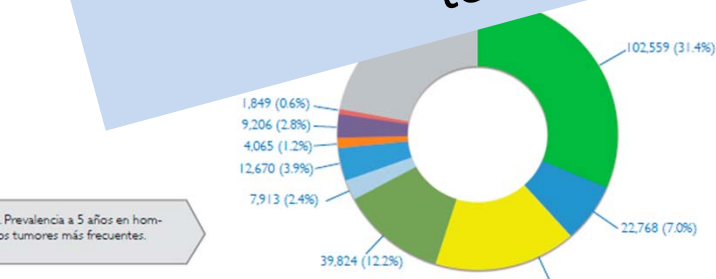
RES



MUJERES



✦ Supervivència global, 65%
 ✦ Càncer mama, pròstata, colorectal, melanoma, cèrvix, úter, testicle, Hodgkin, bufeta i tiroides tenen supervivència > 70%



EL PACIENT SUPERVIVENT

*Fase aguda:
"viure amb
càncer"*

*Fase extesa:
"passar el
càncer"*

*Fase duradera "Llarg
supervivent" o viure
després del càncer"*

òstic

Fi tractament
amb intenció
curativa

5 anys després
del diagnòstic

TRACTAMENTS EN ONCOLOGIA

CIRURGIA

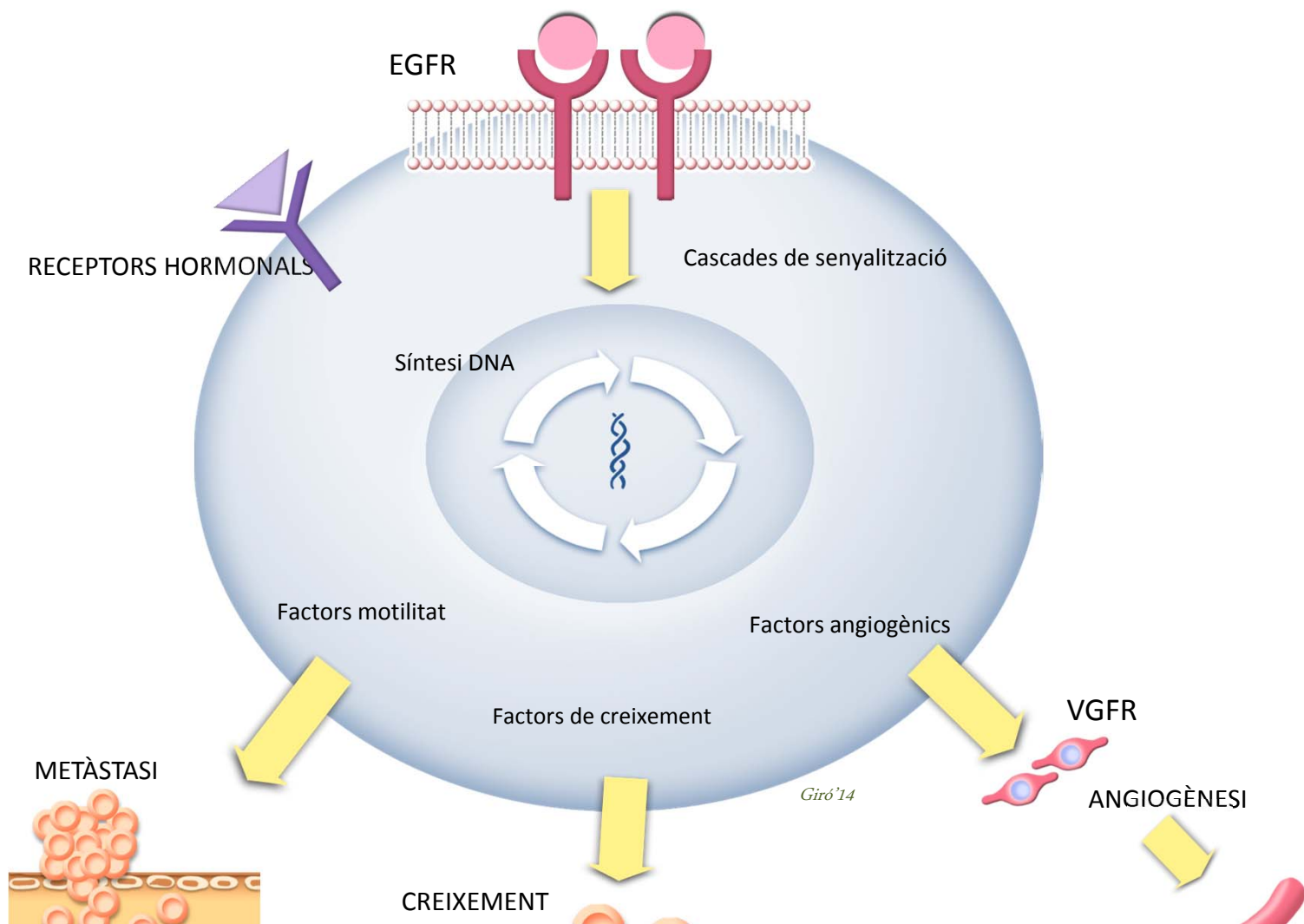
RADIOTERÀPIA (RT)

TRACTAMENTS SISTÈMICS:

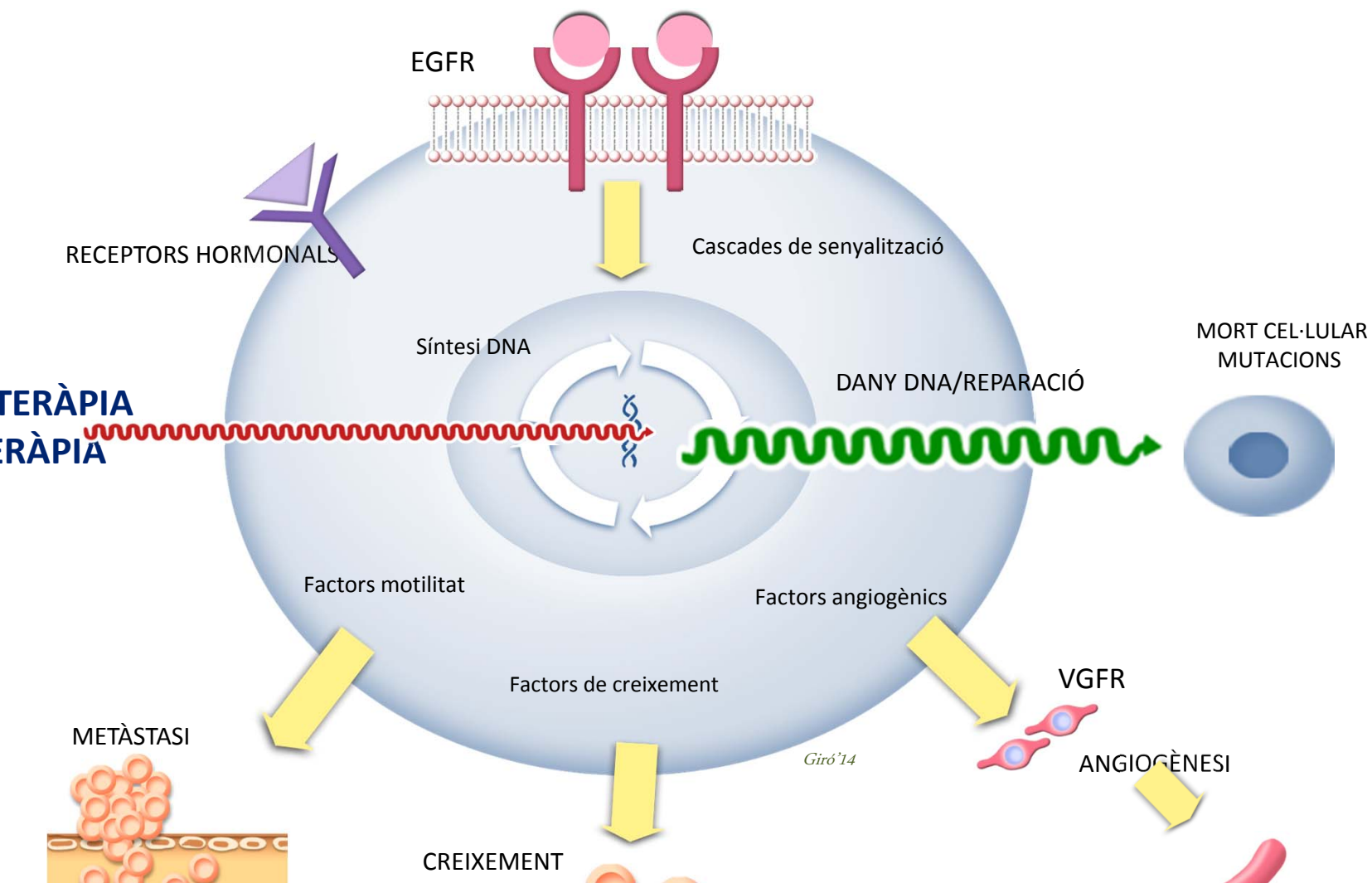
QUIMIOTERÀPIA (QT)

TRACTAMENTS ANTIDIÀRIA / BIOLÒGICS

HORMONOTERÀPIA



QUIMIOTERÀPIA i RADIOTERÀPIA



QUIMIOTERÀPIA

ANTAGONISTES DE LES ENZIMS ANTIMETABOLITIS	ANTI METABOLITS	ANTIBIÒTICS ANTITUMORALS	INHIBIDORS FUS MITÒTIC	INHIBIDORS TOPOISOMERASA
Fluoropirimidina	Capecitabina	Antraciclina	Taxans	Etopòsid
Antimetabolits	Citarabina	Bleomicina	Vinblastina	Irinotecan
Antimetabolits	5-fluouracil	Mitomicina	Vincristina	Topotecan
Antimetabolits	Gemcitabina		Vinorelbina	
Antimetabolits	Metotrexate		Eribulina	
Antimetabolits	Hidrocarbàmid			

EFFECTES SECUNDARIS RT i QT

Afecta cèl·lules amb ↑ velocitat de replicació.

Reversible

- Fol·licles pilosos → alopecia
- Medul·la òssia → mielodepressió
- Tub digestiu → mucositis, enteritis
- Gònades → infertilitat, menopausa

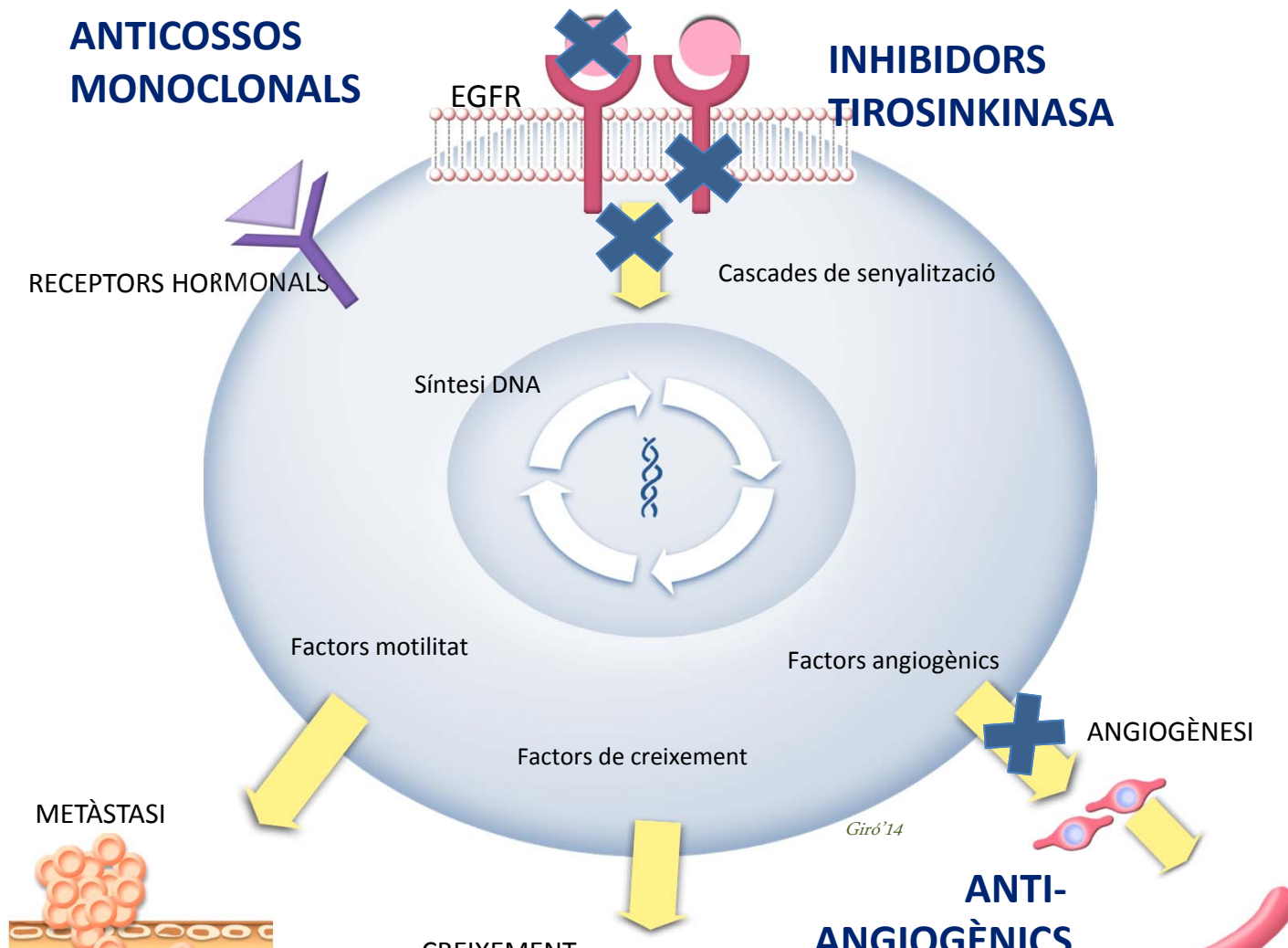
Afecta cèl·lules amb ↓ capacitat de regeneració.

Permanent

- Cor → miocardiopatia
- Pulmó → fibrosi pulmonar

Afecta material genètic → segona neoplàsia

TRACTAMENTS ANTIDIANA/BIOLÒGICS



TRACTAMENTS ANTIDIANA/BIOLÒGICS

ANTICORPS MONOCLONALS	INHIBIDORS TIROSINKINASA	INHIBIDORS BRAF	INHIBIDORS MTOR	ANTI ANGIOGÈNICS
Bevacizumab	Erlotinib	Vemurafenib	Everolimus	Bevacizumab
Cetuximab	Gefitinib	Sorafenib	Temsirolimus	Regorafenib
Ipilimumab	Imatinib	Regorafenib		Aflibercept
Pembrolizumab	Lapatinib			Sorafenib
Ramiprilumab	Sunitinib			Sunitinib

EFFECTES SECUNDARIS TRACTAMENTS ANTIDIANA

↑ Selectivitat per teixit tumoral

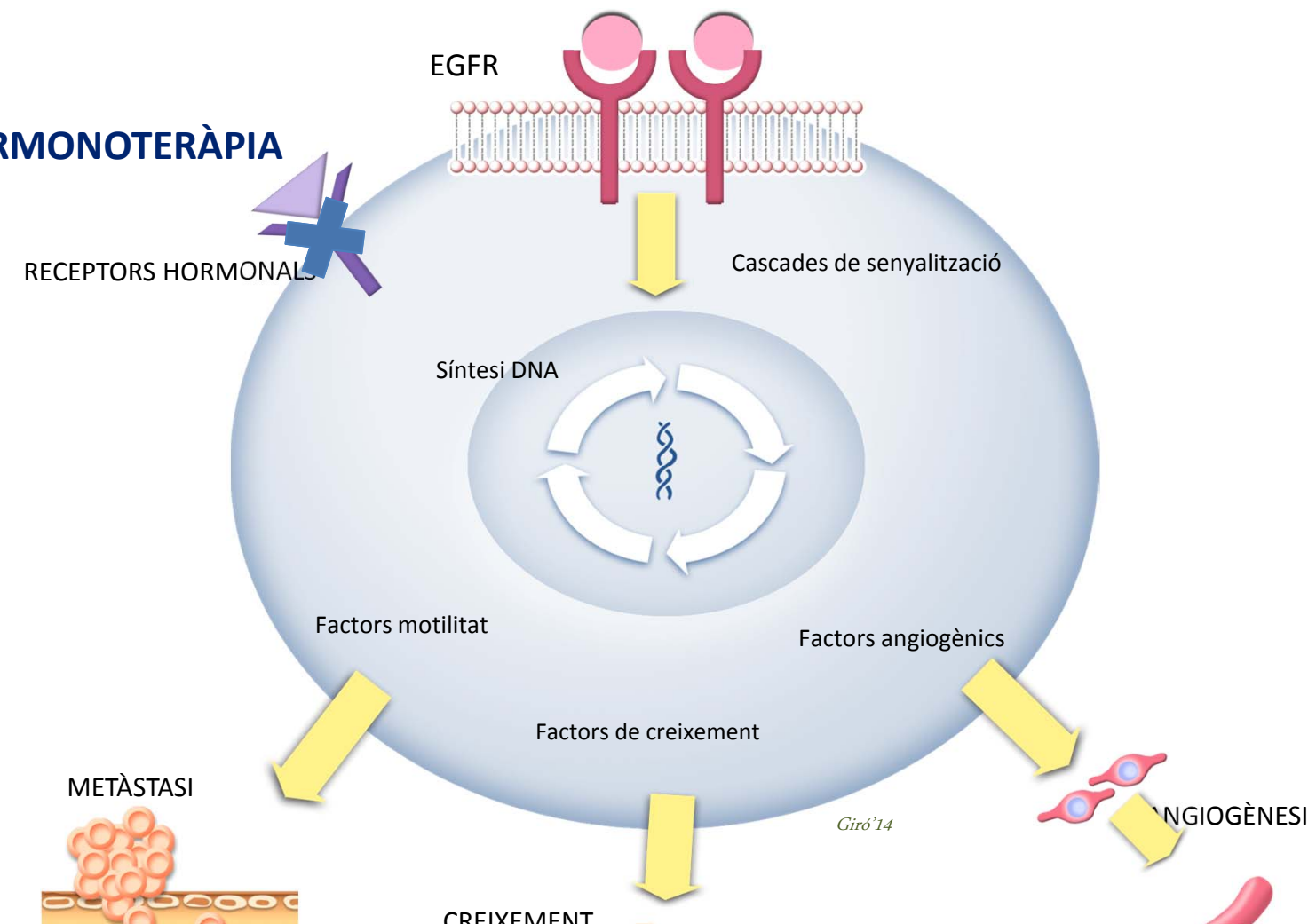
↓ Toxicitat que QT clàssica

- ✧ Falten estudis a llarg termini
- ✧ Efectes 2aris impredecibles de vegades

Inhibidors tirosinquinasa
→ trastorns
dermatològics en > 70%
pacients

Antiangiogènics →
HTA, Insuficiència cardíaca,
trombosi

HORMONOTERÀPIA



HORMONOTERÀPIA

AGONISTES LHRH	ANTI ANDRÒGENS	BLOQUEIG RECEPTORS ESTROGÈNICS	INHIBIDORS AROMATASA	CORTICOIDS
Leuprolina (Luprodex®)	Bicalutamida (Casodex®)	Tamoxifè (Nolvadex®)	Letrozol (Femara®)	Prednisona Dexametasona
Goserelina (Zoladex®)	Flutamida (Prostacur®)	Fulvestrant (Faslodex®)	Anastrozol (Arimidex®)	
Enantona (Enantone®)			Exemestà (Aromasil®)	

EFFECTES SECUNDARIS HORMONOTERÀPIA

DEPRIVACIÓ HORMONAL



Amenorrea
Menopausa precoç
Sufocacions
Disminució líbido
Sequetat vaginal



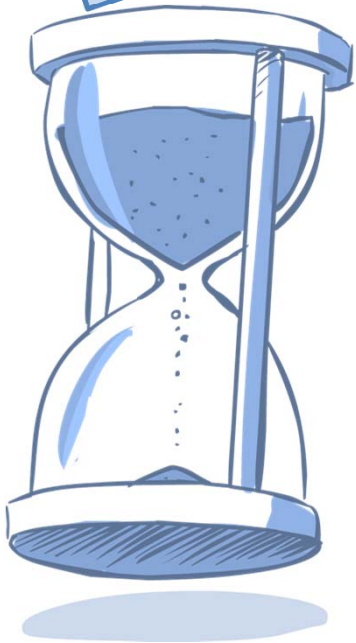
Disfunció erèctil
Disminució líbido
Impotència
Ginecomàstia



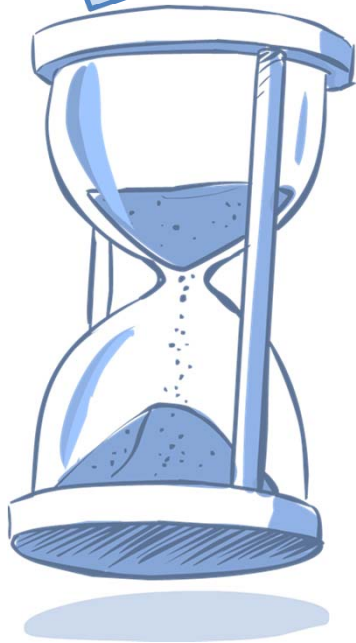
Osteoporosi
Risc cardiovascular
Trastorns de l'ànim

TOXICITAT

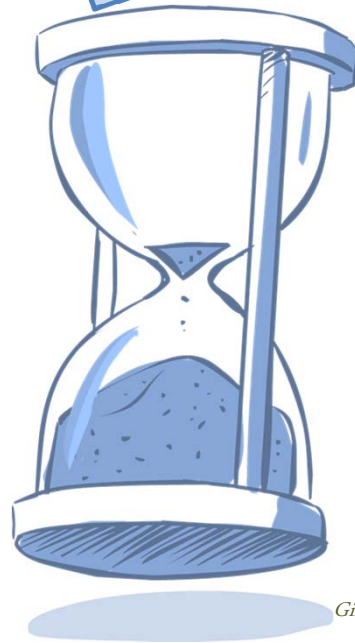
Dies –setmanes



Setmanes-mesos



Anys després



TOXICITAT

PRECOÇ



Nàusies i vòmits
Mucositis
Mielodepressió
Anorèxia
Astènia
Diarrea
Toxic. cutània
Insuficiència renal

Atenció
hospitalària

RETARDADA



Anèmia
Astènia
Alopècia
Limfedema
Restrenyiment
Toxic. pulmonar
Neuropatia
Ototoxicitat

Atenció
Primària/Hospital

TARDANA



Esterilitat
Neurotoxicidad
Astènia
Cataractes
Sufocacions
Osteoporosi
Miocardiopatia
Segones neoplàsies

Prevenició i detecció a AP

TOXICITATS RETARDADES i TARDANES QUE ES PODEN ATENDRE A ATENCIÓ PRIMÀRIA

- ✧ FATIGA RELACIONADA AMB CÀNCER
- ✧ NEUROPATIA PERIFÈRICA
- ✧ OSTEOPOROSI
- ✧ SUFOCACIONES
- ✧ TOXICITAT CARDIOVASCULAR

FATIGA RELACIONADA AMB CÀNCER

95% pacients QT o RT

Mesos o anys

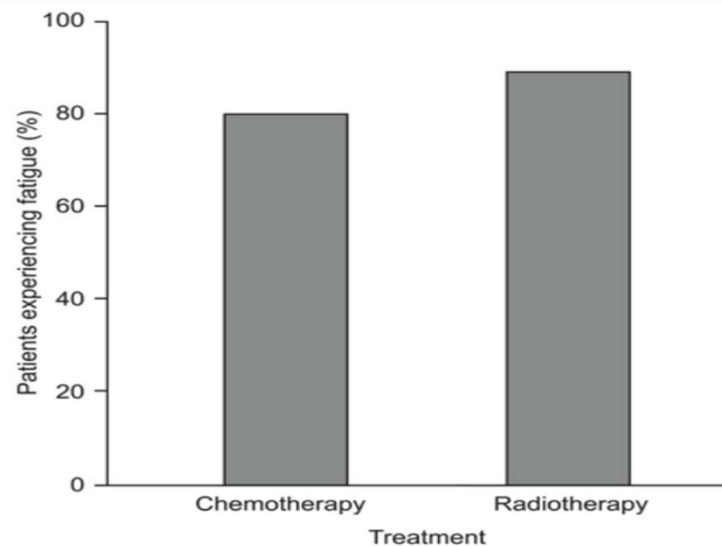
Síndrome

multidimensional:

↓ activitat física, psicosocial

↓ Qualitat de vida

Prevalence of fatigue in patients receiving radiotherapy or chemotherapy for cancer



Cancer-related fatigue: The scale of problem. Oncologist 2007;12(suppl 1):4-10.

Avaluació durant el tractament i després anualment:

0 1 2 3

4 5 6

7 8 9 10

FATIGA RELACIONADA AMB CÀNCER

- Avaluar i tractar factors contribuents i comorbiditats:
 - Anèmia
 - Dolor i tractament dolor
 - Depressió i ansietat
 - Dèficit nutricional
 - Trastorns de la son
 - Cardiopatia, pneumopatia,...

Potential Comorbid Conditions and Other Treatable Contributing Factors Possibly Associated With Fatigue Symptoms

Table 2. Potential Comorbid Conditions and Other Treatable Contributing Factors Possibly Associated With Fatigue Symptoms

Treatable Contributing Factor	Examples of Possible Diagnostic Evaluation*
Cardiac dysfunction (eg, arrhythmia, hypertension, coronary artery disease, congestive heart failure)	Consider echocardiogram, exercise test for cardiopulmonary reserve
Endocrine dysfunction (eg, diabetes, hypothyroidism, hypogonadism, adrenal insufficiency)	Consider measuring HgbA1C, TSH, glucose, and testosterone, conduct dexamethasone suppression test
Pulmonary dysfunction	Consider chest x-ray, 6-minute walk test, pulmonary function tests, oxygen saturation
Renal dysfunction	Consider kidney and electrolyte chemistries
Anemia	Consider CBC
Rheumatoid arthritis	Consider sedimentation rate, serologies
Neuromuscular complications (neuromuscular, neuropathy)	Consider grip strength test, neuropathy sensory testing, electromyography
Sleep disturbances (eg, insomnia, sleep apnea, vasomotor symptoms, restless leg syndrome)	Consider assessing sleep with standardized questionnaire, possible sleep study

FATIGA RELACIONADA AMB CÀNCER

Tractament simptomàtic:

- Assessorament sobre estratègies per manejar la fatiga (activitat física) i evolució esperable:

Consells para conservar i estalviar l'energia

Per ex.

Alterni tasques dures amb més lleugeres

Planifiqui activitats a diari i delegui

Suprimeixi activitats no essencials

Pari i descansi quan ho necessiti

Utilitzi estris: bastons, croses, cadira a banyera

Utilitzi roba amb butxaques per a dur coses

Tingui totes les seves coses al seu abast

Prioritzi, sigui realista i concentri's en fer allò que li agrada

FATIGA RELACIONADA AMB CÀNCER

- Activitat física: animar a tots els pacients a realitzar exercici moderat després del tractament

Exercici aeròbic moderat *caminar ràpid, bicicleta o nadar*
20 – 60 minuts, de 3 a 5 cops per setmana
A més, 2 - 3 sessions setmanals d' **entrenament de força**
aixecament de peses

*Exc. Supervivents amb limfedema, neuropatia, cardiomiopatia
s' han de derivar a un fisioterapeuta especialista en exercici.

Meta-anàlisi “L' exercici redueix significativament la fatiga” (IC 95%,
0,21-0,43) *Am J Prev Med 2012;43:e1-e24*

FATIGA RELACIONADA AMB CÀNCER

- **Teràpia cognitiu-conductual** → pot reduir la fatiga en els supervivents de càncer.
- **loga, Acupuntura** → existeix alguna evidència de que poden reduir la fatiga.
- Intervencions farmacològiques: **Psicoestimulants** (metilfenidat i modafinil) poden ser útils en pacients amb malaltia avançada i en tractament actiu.

NEUROPATIA PERIFÈRICA INDUÏDA PER QT

Platins: cisplatí, carboplatí, oxaliplatí

Alcaloids de la vinca: vincristina, vinblastina

Taxans: paclitaxel, docetaxel

Teràpia biològica: bortezomib, talidomida, lenalidomida

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. Eur J Cancer 2008; 44(11):1507

- ✦ Incidència 30 - 40 %
- ✦ Dosi-depenent i acumulativa
- ✦ Distribució simètrica i distal (severa 12%)
- ✦ Sensitiva > motora. Disestèsies doloroses.

Talidomida i paclitaxel → debilitat i tremolor

- ✦ Millora gradual quan acaba QT. Parcialment reversible 80%

NEUROPATIA PERIFÈRICA INDUÏDA PER QT

Randomised controlled trials for treatment and prevention of CIPN

Table 3 – Randomised controlled trials for treatment of CIPN

Agent/Author	Number of Patients	Findings	Comments
Nortriptyline Hammack 2002 ⁴¹	57	No CIPN benefit observed	Placebo-controlled; double-blinded; crossover; cisplatin
Amitriptyline Kautio 2008 ⁴³	44	No CIPN benefit observed	Placebo-controlled; double-blinded
Gabapentin Rao 2007 ⁴⁶	115	No CIPN benefit observed	Placebo-controlled; double-blinded; crossover
Lamotrigine			

Duloxetina: benefici molt modest

Nortriptilina i amitriptilina: no demostren benefici

Anticonvulsius: no demostren benefici

Tractaments tòpics amb amitriptilina i ketamina: millora lleugera, no significativa.

Lamotrigine (LAM)	Rao, 2008 ⁶³	platinum, or taxanes Vinca alkaloids, platinum, or taxanes	arm: 57, P/G arm: 58 131 total; LAM: 63, PL: 62	to target dose of 2,700 mg daily, for 6 wk, then 2 wk washout, followed by 6 wk of placebo Lamotrigine 25 mg for 2 wk, 25 mg twice daily for 2 wk, 50 mg twice daily for 2 wk, 100 mg twice daily 2 wk, 150 mg twice daily 2 wk	NA	Mean decrease in symptom severity (measured by ENSI): LAM: 0.4, PL: 0.3; P = .36
Nortriptyline (No.)	Hammack, 2002 ⁶⁵	Cisplatin	51 total; N/PL: 26, PL/N: 25	Nortriptyline 25 mg daily, increasing	NA	NR

NEUROPATIA PERIFÈRICA INDUÏDA PER QT

Recomanacions tractament simptomàtic:

Duloxetina

gabapentina, pregabalina, amitriptilina. ASCO: “Són tractaments
razonables donades les limitades opcions terapèutiques i l'eficàcia
demostrada en altres neuropaties”.

+ ANALGÈSIA

Altres recomanacions:

Acupuntura

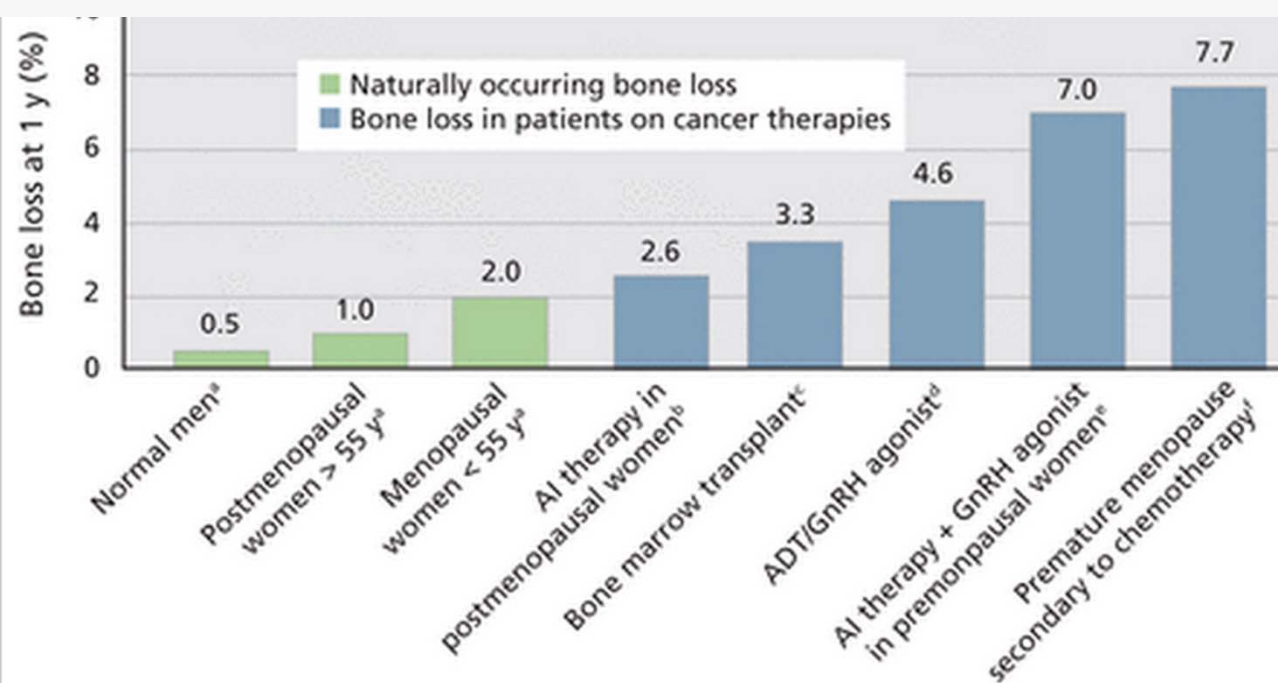
Rehabilitació, TENS (teràpia d'electroestimulació)

Protegir mans i peus de temperatures extremes (guants i mitjons) i

Portar roba ampla i calcat còmode

OSTEOPOROSI

Rates of bone loss with cancer therapies.



JNCCN Task Force Report: Bone Health in cancer care. 2013;11suppl 3

> Prevalença en supervivents de càncer :

Mama 20%

Pròstata 18%

Endometri, Gàctria

OSTEOPOROSI

Factors de risc de l'osteoporosi

Endocrins	Genètics	Estil de vida	Nutricional
Orfocrectomia	H ^a familiar	Tabac	↓Calci
Antagonistes GnRH	Raça	Alcohol	↓Vit D
Antiandrogens	Sexe	Sedentarisme	
Tractaments hipoeestrogènics	Baix pes	Corticoides > 6m	
Menopausa precoç		Immobilització perllongada	
Hipopogonadisme			

↑ Ressorció òssia

OSTEOPOROSI

Prevenció:

- Dieta rica en calci i vitamina D i/o suplementes
- Exercici físic
- Evitar tabac
- Limitar alcohol

Detecció precoç: DMO a població diana oncològica:

- A l'iniciar **Inhibidors Aromatasa**
- Menopausa precoç secundària
- Teràpia **deprivació androgènica**

Tractament:

- Suplementes calci 1000-1200 gr/dia i vit D 600-1000 UI
- Fàrmacs: **Bifosfonats** vo o ev

Algoritme de maneig de l'osteoporosi en supervivents de càncer

Valoració individualitzada Risc de fractura: - Factors de risc d'osteoporosi
- FRAX
- DMO



Mesures higiènic-dietètiques: - Calci 1200 mg i vit D 800 UI/dia
- Exercici físic

Monitoritzar factors de risc anualment

Repetir DMO cada 1-2 anys



Considerar tt si:

T score < -1'5 i

tt càncer actiu* +

1-2 factors de risc

Tractar si:

T score < -2.0 i

tt càncer actiu*

Iniciar tt si:

T score < -2'5 o

FRAX elevat o

antecedents de fractura

osteoporòtica **

SUFOCACIONS

Quimioteràpia

Supressió estrògens

(Tamoxifè,

inhibidors aromatasas)

Teràpia de privació

androgènica

Estrògens i Andrògens

↓ Son

↓ Energia

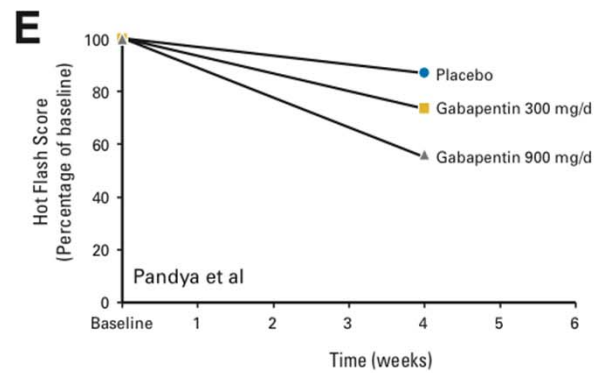
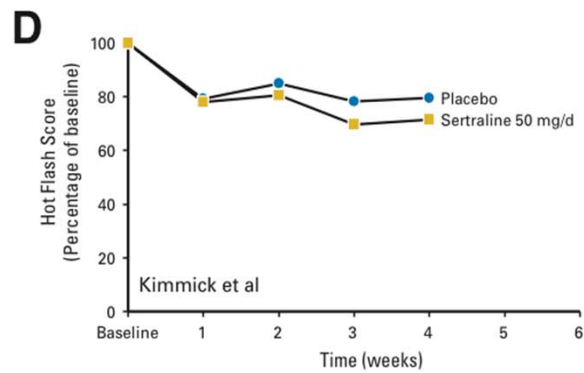
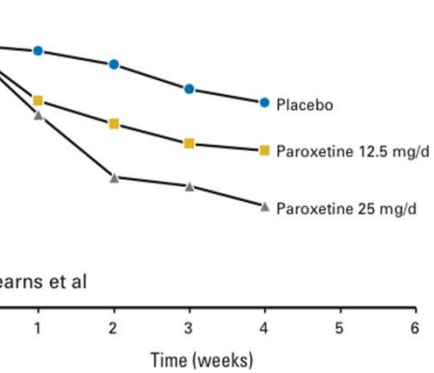
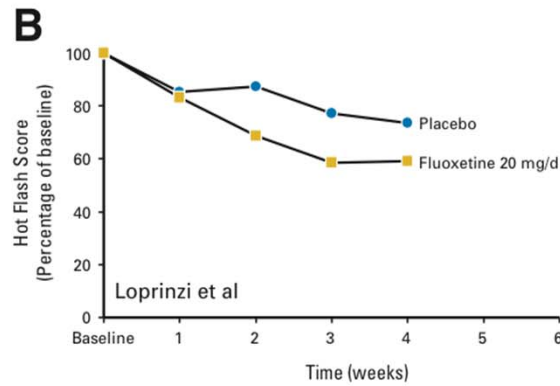
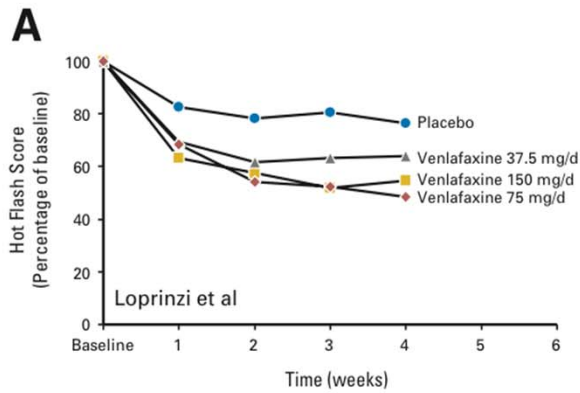
↓ Sexualitat

↓ Qualitat de vida

↓ Compliment tractament


SUFOCACIONS

Individual study results. (A) Venlafaxine (B) Fluoxetine (C) Paroxetine (D) Sertraline (E) Gabapentin



SUFOCACIONS

♀ Càncer de mama

- IRSR: **Paroxetina i Citalopram**  Interacció amb *CYP2D6* → ↓ eficàcia Tamoxifè
- IRSN: **Venlafaxina**
- **Gabapentina**
- **Pregabalina**

SUFOCACIONS

♂ *Càncer de pròstata*

- IRSN: **Venlafaxina**
- ISRS: **Paroxetina**
- **Gabapentina**
- **Pregabalina**

Teràpies alternatives que poden ser útils:

Tècniques de relaxació

loga, Hipnosis

Acupuntura

TOXICITAT CARDIOVASCULAR

Vascular

Estructural

Disfunció
miocàrdica

Arteriosclerosi

Degeneració valvular

Miocardiopatia

**Trombosi arterial o
venosa**

Pericarditis

reversible /
irreversible

HTA severa

**Alteració conducció
cardíaca**

Toxicitat induïda per QT/T. antidiana predominantment

Toxicitat induïda per RT predominantment

TOXICITAT CARDIOVASCULAR

QT clàssica

Antraciclina i Cisplati



Miocardiopatia irreversible
Arítmies

Teràpia antidiària

Trastuzumab, Sorafenib



↓ Disfunció VE reversible

Antiangiogènics



HTA Tromboembolisme

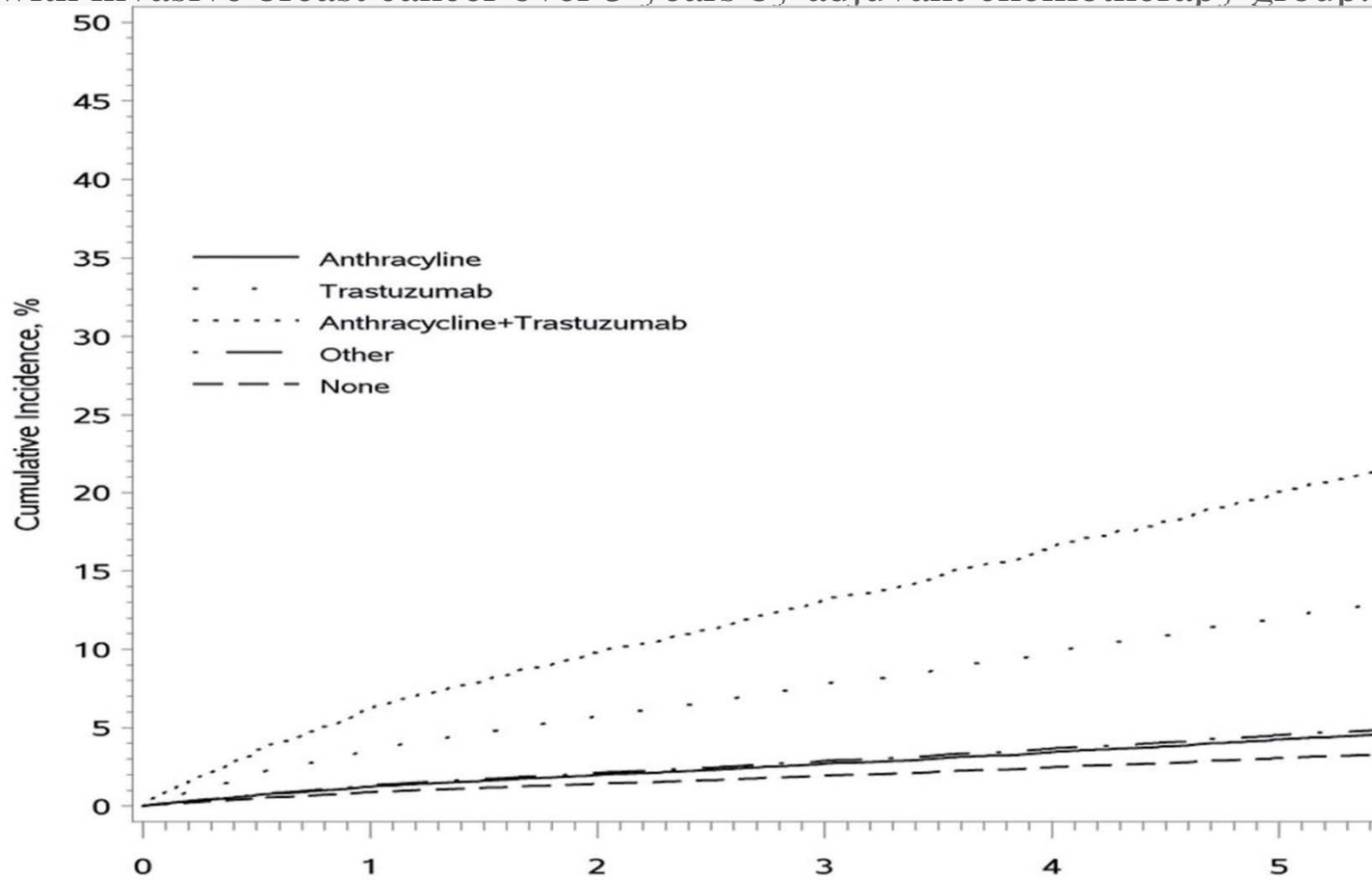
Radioteràpia



Arteriopatia (coronàries i altres)
Pericarditis
Arítmies i trastorns conducció
Miocardiopatia

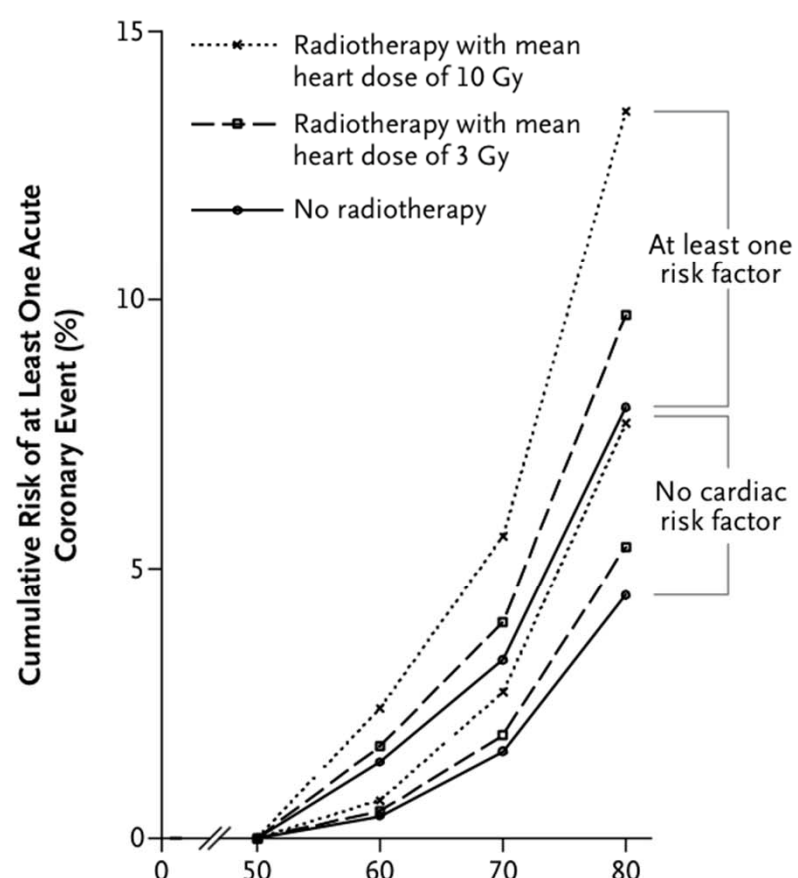
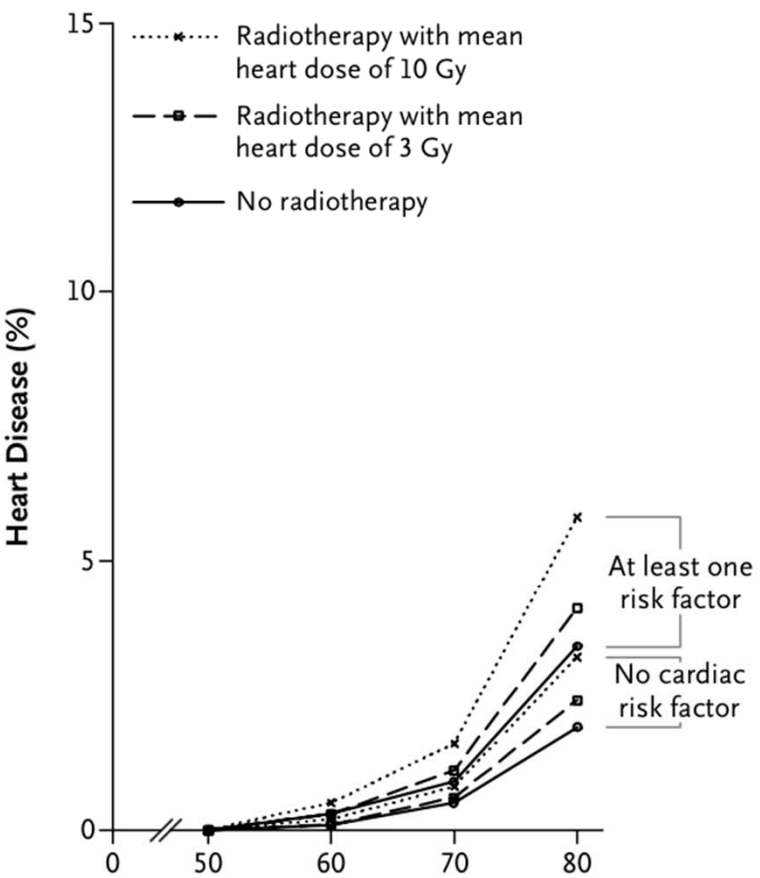
TOXICITAT CARDIOVASCULAR

Cumulative incidence of heart failure and/or cardiomyopathy in women with invasive breast cancer over 5 years by adjuvant chemotherapy group.



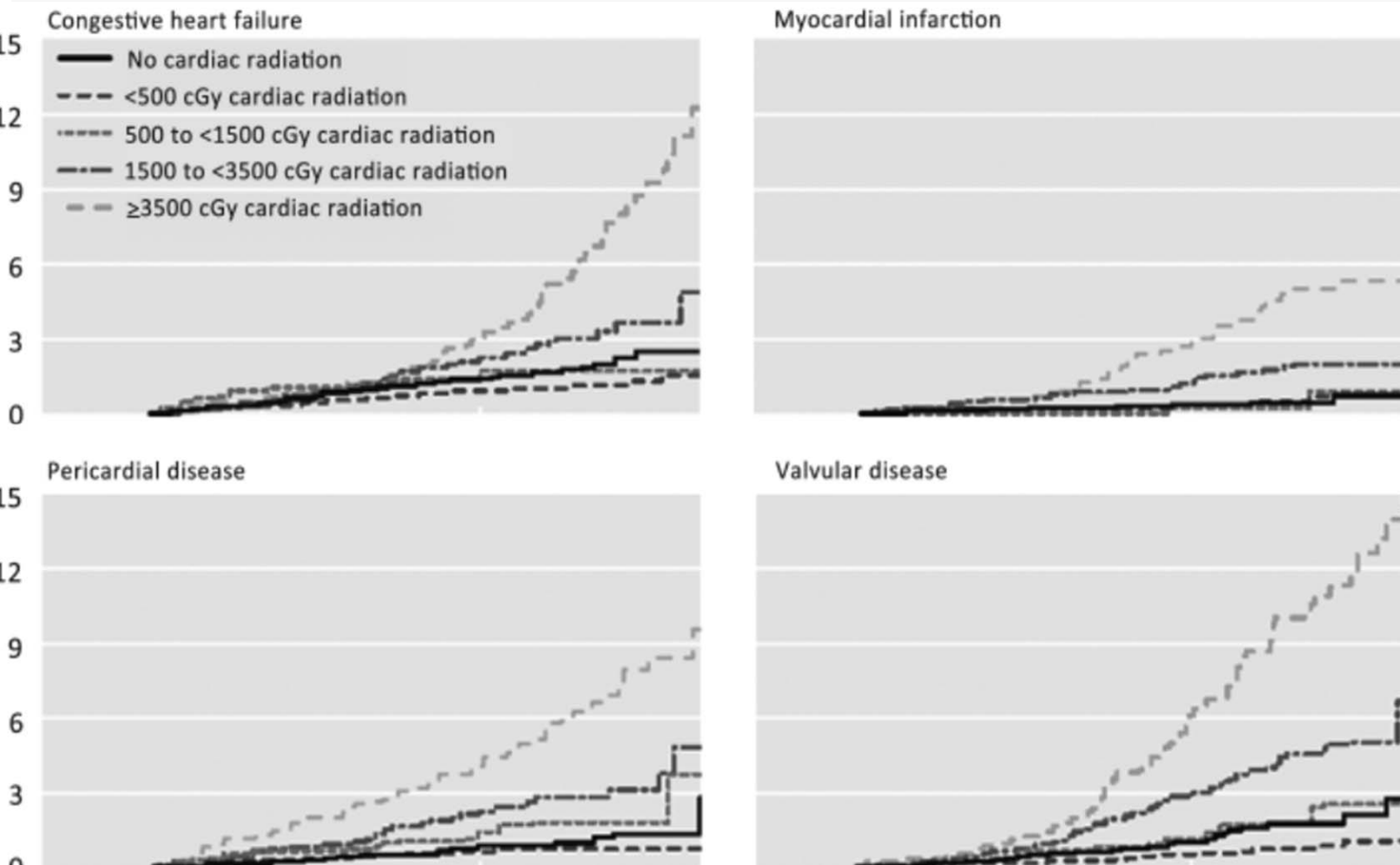
TOXICITAT CARDIOVASCULAR

Cumulative Risks of Death from Ischemic Heart Disease and of at Least One Acute Coronary Event.



TOXICITAT CARDIOVASCULAR

Cumulative incidence of cardiac disorders among childhood cancer survivors by average cardiac radiation dose.



TOXICITAT CARDIOVASCULAR

Major risc amb el temps

Anys de latència

Asimptomàtica /simptomàtica

Factors de risc:

- ✦ Edat (< 18 o > 65 anys)
- ✦ Patologia cardíaca associada
- ✦ Dosi acumulada
- ✦ Associació a RT o QT
- ✦ Anys de supervivència

TOXICITAT CARDIOVASCULAR

Prevenció

- Stop tabac
- Exercici físic
- Sobrepès i obesitat
- Control i tractament TA
- Control glicèmia
- Estatines
- AAS
- Ttm precoç amb IECA, BB

Detecció precoç

Anamnesi i EF

ECG

Ecocardiograma

Eco TSA

Prova esforç

CONCLUSIONS

- No tot pacient oncològic presentarà efectes adversos, ni amb el mateix grau de severitat.
- La informació i el tractament de suport minimitzen la seva gravetat.
- La majoria desapareixen gradualment, però de vegades, la lesió és permanent (cor, pulmó, ronyons, gònades...)
- Davant d'un pacient oncològic, esbrinar quines teràpies ha rebut i la seva possible repercussió www.cancercare.on.ca
- Recordar l'antecedent de tractament antineoplàsic:
Alerta davant dispnea o taquicàrdia,
Avaluar la salut òssia,

BIBLIOGRAFIA

EOM (Sociedad Española de Oncología Médica) www.seom.org

ESMO (European Society of Medical Oncology) www.esmo.org

ASCO (American Society of Clinical Oncology) www.asco.org

JCO (Journal of Clinical Oncology) <http://jco.ascopubs.org>

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) <http://www.nccn.org>

UPTODATE www.uptodate.com

CANCER CARE www.cancer.org

Grup de Treball Càncer . CAMFiC cancer@camfic.org

GRÀCIES PER LA VOSTRA ATENCIÓ