

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

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

Dra. Núria Gimferrer Dra. Imma Garrell

DADES CÀNCER ESPANYA 2012

HOMBRES

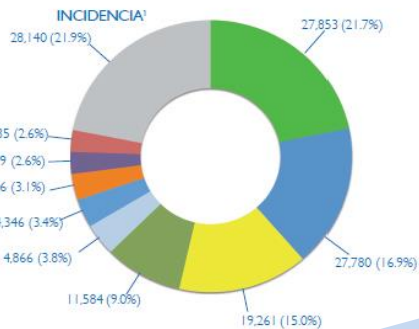
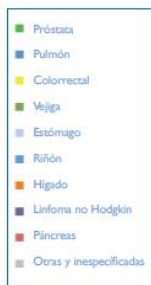


Figura 10. Incidencia en hombres en los tumores más frecuentes.

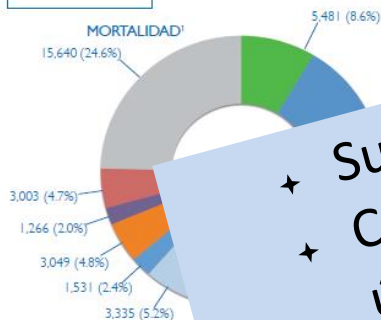
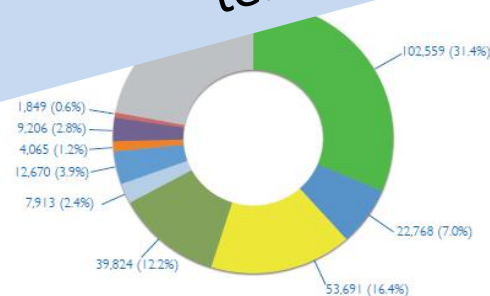


Figura 12. Prevalencia a 5 años en hombres en los tumores más frecuentes.



MUJERES



Figura 13. Incidencia en mujeres en los tumores más frecuentes.

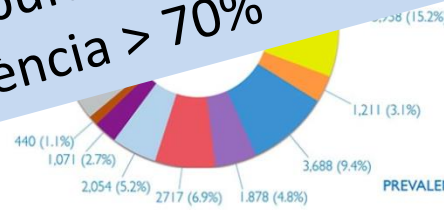


Figura 14. Mortalidad en mujeres en los tumores más frecuentes.

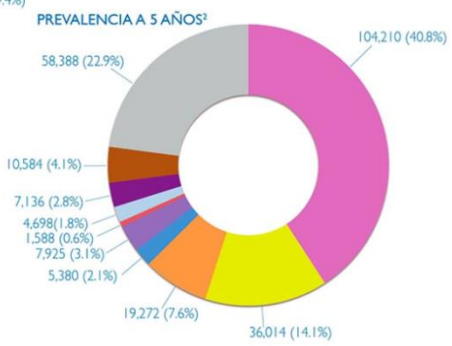
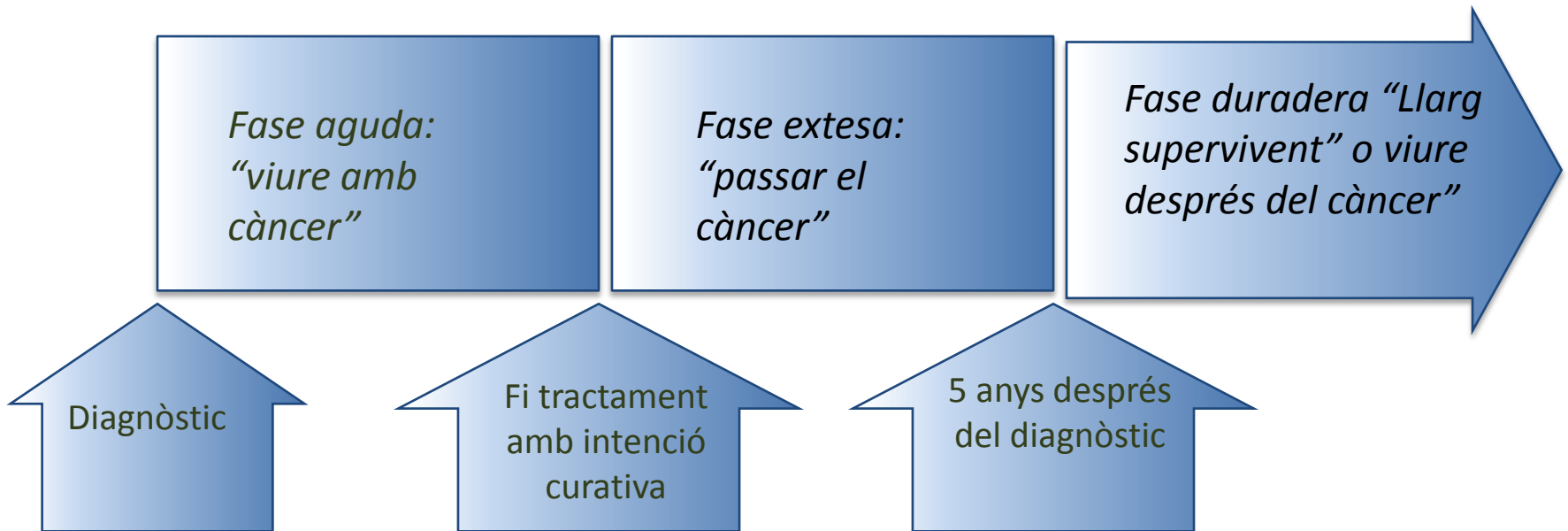


Figura 15. Prevalencia a 5 años en mujeres en los tumores más frecuentes.

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

EL PACIENT SUPERVIVENT



TRACTAMENTS EN ONCOLOGIA

CIRURGIA

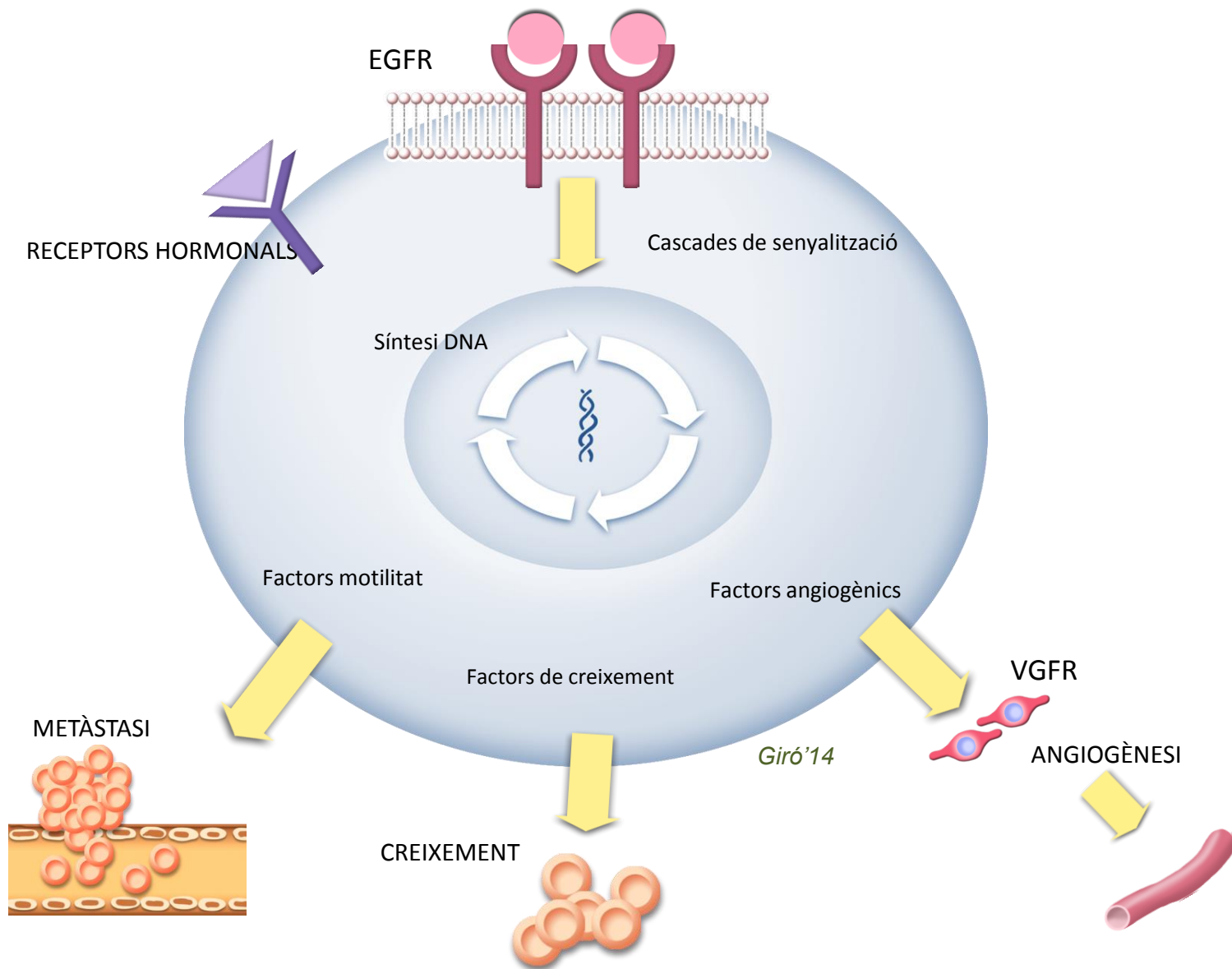
RADIOTERÀPIA (RT)

TRACTAMENTS SISTÈMICS:

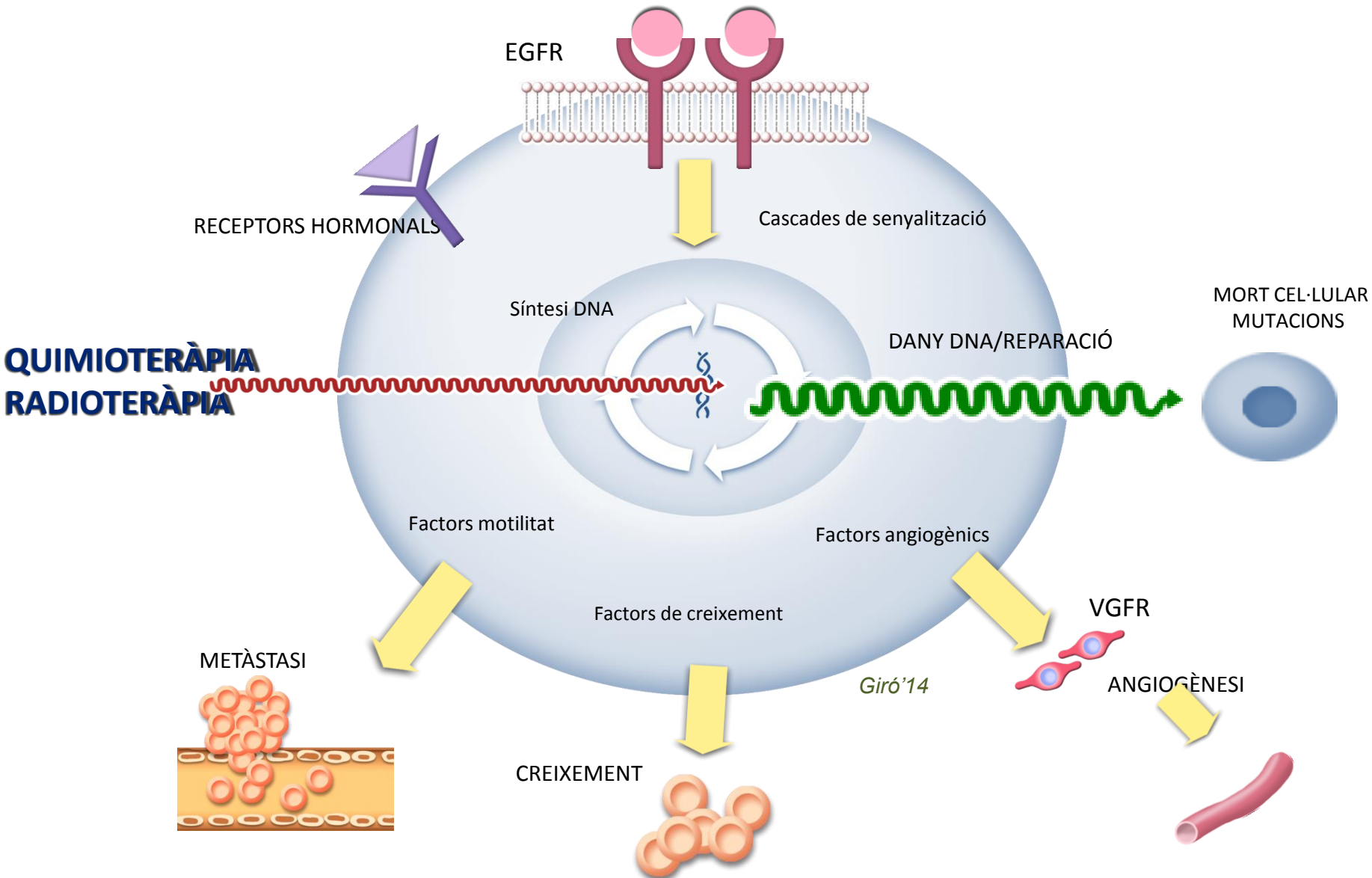
QUIMIOTERÀPIA (QT)

TRACTAMENTS ANTIDIÀNA / BIOLÒGICS

HORMONOTERÀPIA



QUIMIOTERÀPIA I RADIOTERÀPIA



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

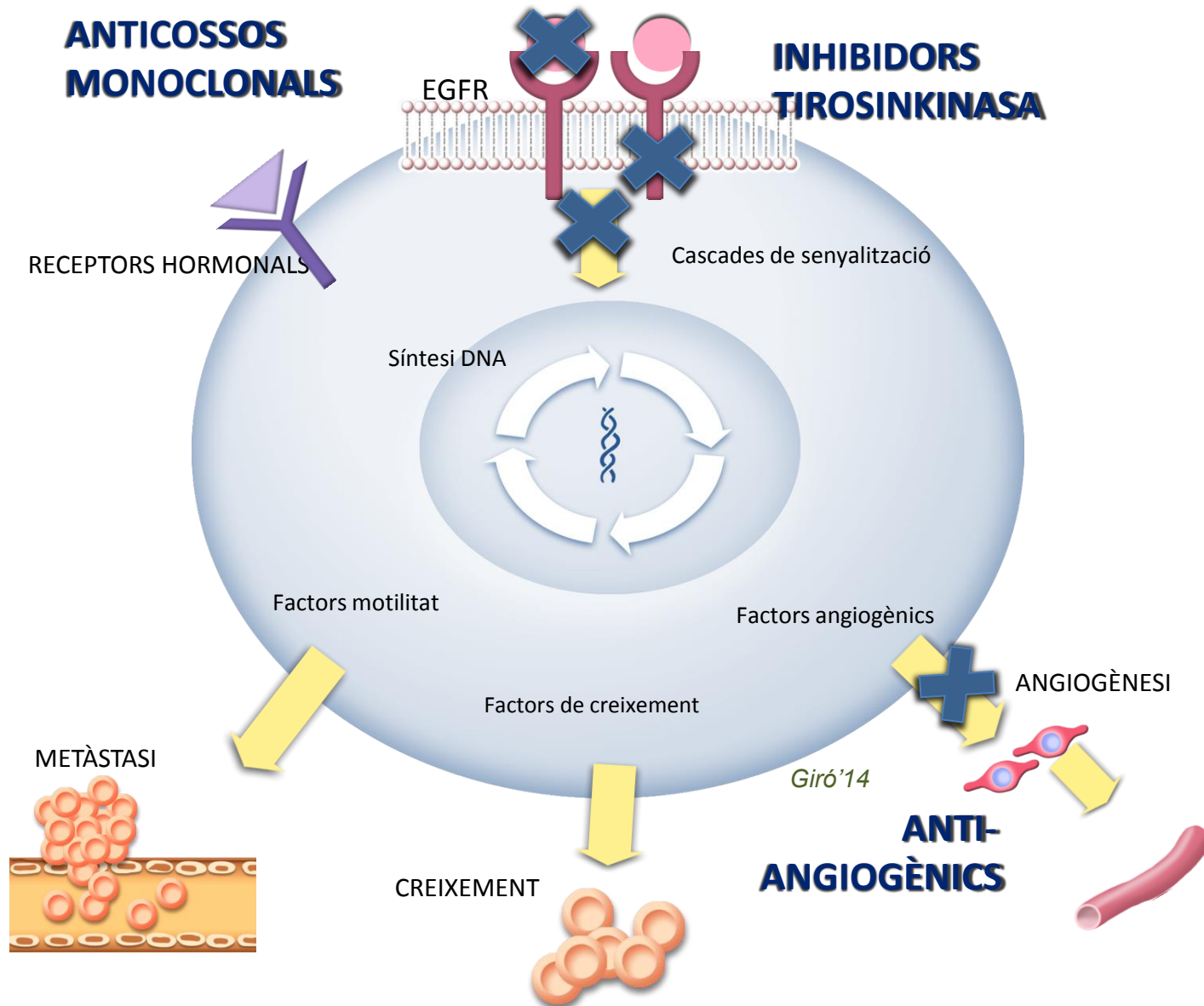
Pulmó → fibrosi pulmonar

- ◆ Afecta material genètic → segona neoplàsia

QUIMIOTERÀPIA

ALQUILANTS	ANTI METABOLITS	ANTIBIÒTICS ANTITUMORALS	INHIBIDORS FUS MITÒTIC	INHIBIDORS TOPOISOMERASA
Ciclofosfamida	Capecitabina	Antraciclina	Taxans	Etopòsid
Platins	Citarabina	Bleomicina	Vinblastina	Irinotecan
Mostassa nitrogenada	5-fluouracil	Mitomicina	Vincristina	Topotecan
Nitrosurea	Gemcitabina		Vinorelbina	
Ifosfamida	Metotrexate		Eribulina	
Clorambucil	Hidrocarbamida			

TRACTAMENTS ANTIDIANA/BIOLÒGICS



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

TRACTAMENTS ANTIDIANA/BIOLÒGICS

ANTICOSSOS MONOCLONALS	INHIBIDORS TIROSINKINASA	INHIBIDORS BRAF	INHIBIDORS MTOR	ANTI ANGIOGÈNICS
Bevacizumab	Erlotinib	Vemurafenib	Everolimus	Bevacizumab
Cetuximab	Gefitinib	Sorafenib	Temsirolimus	Regorafenib
Trastuzumab	Imatinib	Regorafenib		Aflibercept
Rituximab	Lapatinib			Sorafenib
Panitumumab	Sunitinib			Sunitinib

HORMONOTERÀPIA

HORMONOTERÀPIA

RECEPTORS HORMONALS

EGFR

Cascades de senyalització

Síntesi DNA

Factors motilitat

Factors angiogènics

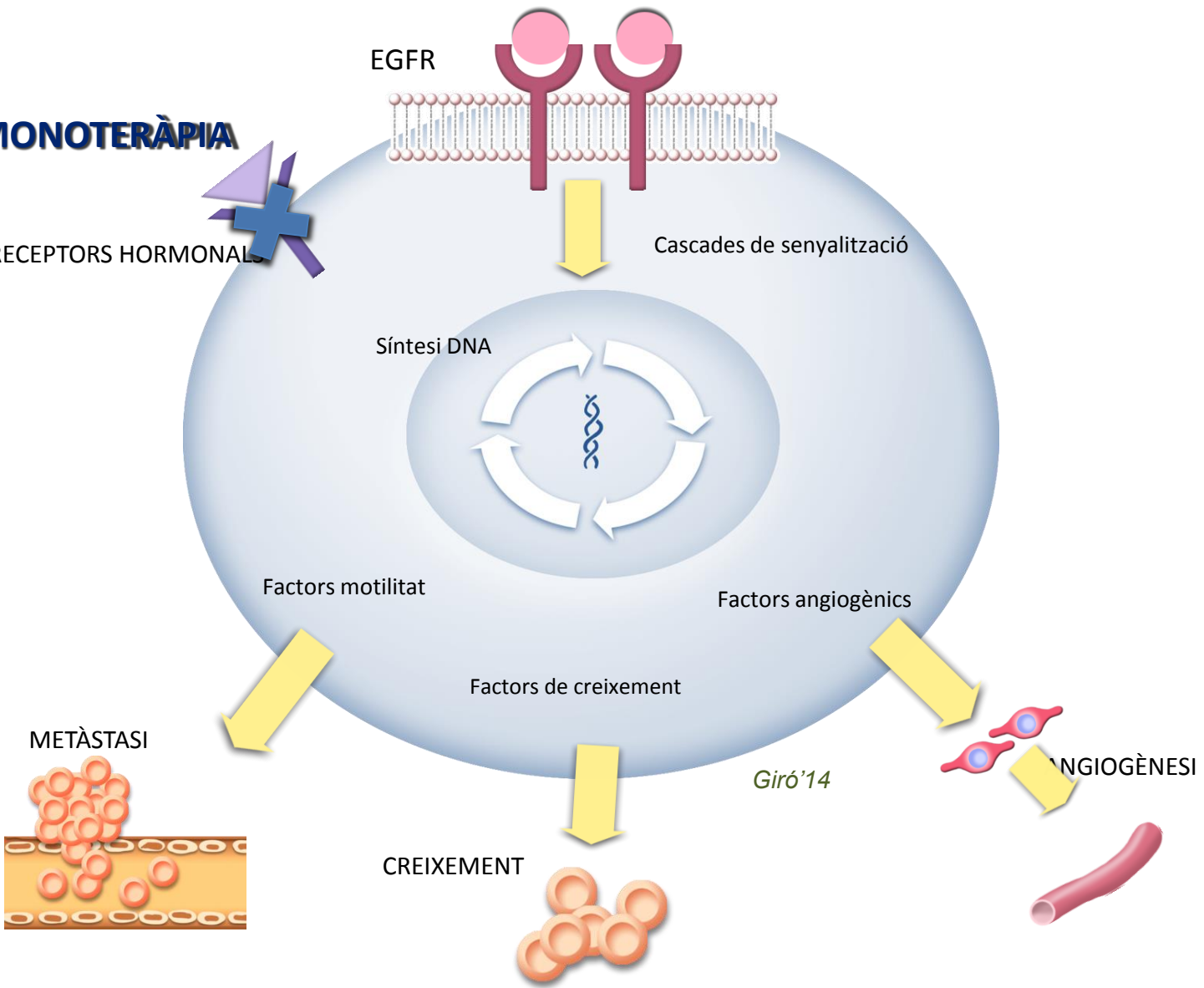
Factors de creixement

METÀSTASI

Giró'14

ANGIOGÈNESI

CREIXEMENT



EFFECTES SECUNDARIS HORMONOTERÀPIA

DEPRIVACIÓ HORMONAL



Amenorrea
Menopausa precoç
Sufocacions
Disminució líbido
Sequetat vaginal



Disfunció erèctil
Disminució líbido
Impotència
Ginecomàstia

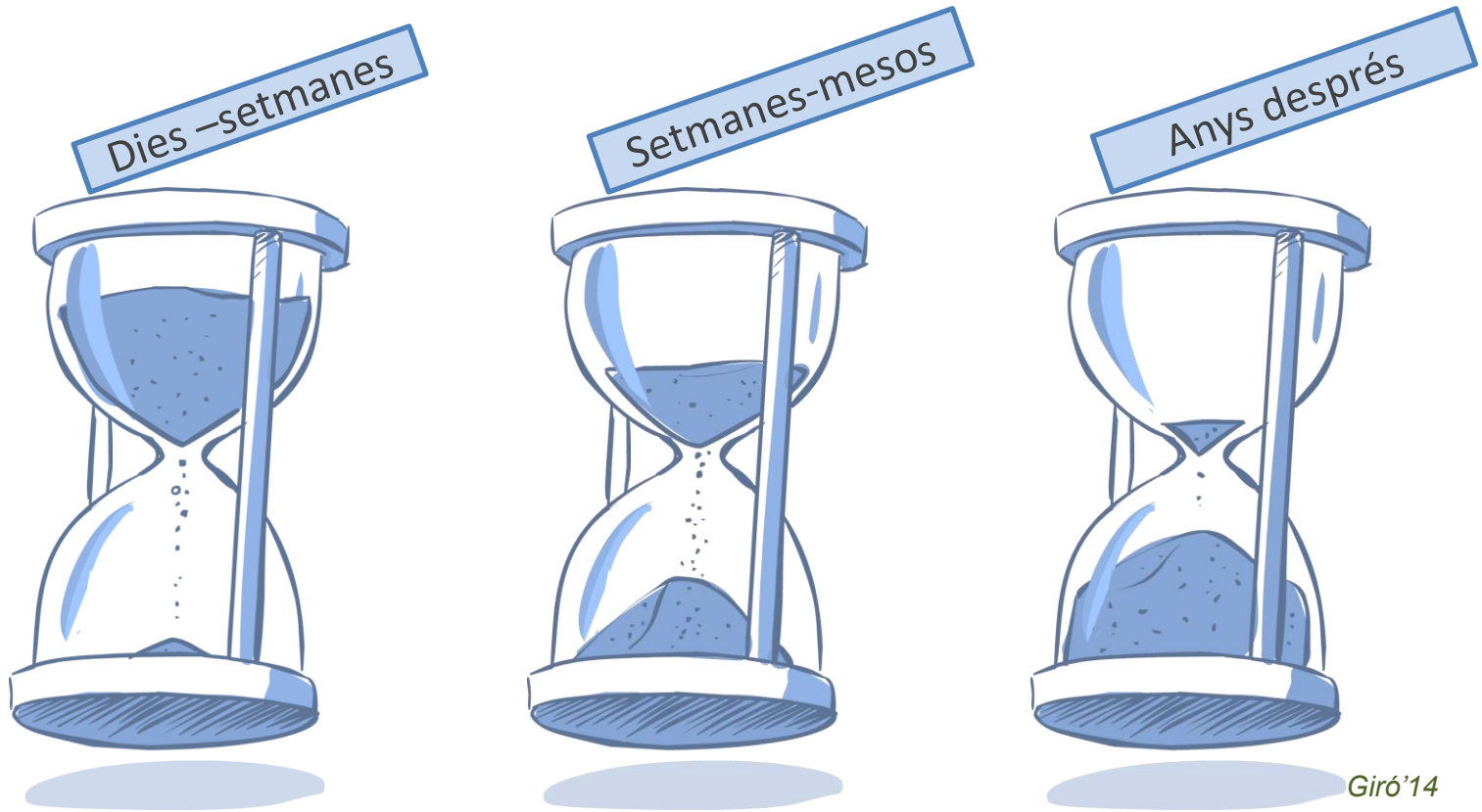


Osteoporosi
Risc cardiovascular
Trastorns de l'ànim

HORMONOTERÀPIA

ANÀLEGS LHRH	ANTI ANDRÒGENS	BLOQUEIG RECEPTORS ESTROGÈNICS	INHIBIDORS AROMATASA	CORTICOIDS
Goserelina (Zoladex [®])	Bicalutamida (Casodex [®])	Tamoxifè (Nolvadex [®])	Letrozol (Femara [®])	Prednisona Dexametasona
Triptorelina (Decapeptyl [®])	Flutamida (Prostacur [®])	Fulvestrant (Faslodex [®])	Anastrozol (Arimidex [®])	
Leuprolida (Procrin [®])			Exemestà (Aromasil [®])	

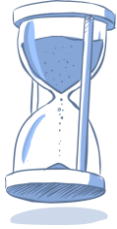
TOXICITAT



Giró'14

TOXICITAT

PRECOÇ



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

Atenció
hospitalària

Ttm aguts

RETARDADA



Anèmia
Astènia
Alopècia
Limfedema
Restrenyiment
Toxic. pulmonar
Neuropatia
Ototoxicitat

Atenció
Primària/Hospital

Ttm subaguts

TARDANA



Esterilitat
Neurotoxicidad
Astènia
Cataractes
Sufocacions
Osteoporosi
Miocardiopatia
Segones neoplàsies

Prevenició i detecció a AP

Ttm pal·liatius,
simptomàtics

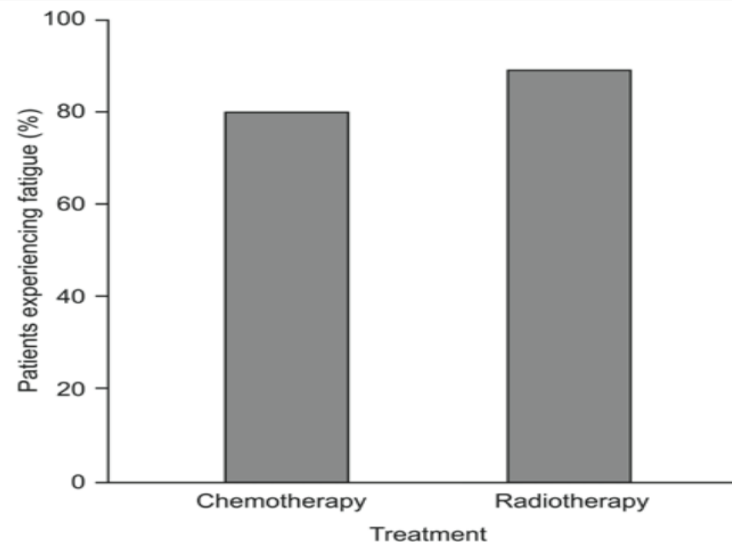
TOXICITATS RETARDADES I TARDANES QUE ES PODEN ATENDRE A ATENCIÓ PRIMÀRIA

- ✧ FATIGA RELACIONADA AMB CÀNCER
- ✧ NEUROPATIA PERIFÈRICA
- ✧ OSTEOPOROSI
- ✧ SUFOCACIONS
- ✧ 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

lleu

4 5 6

moderada

7 8 9 10

severa

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
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
Pain	Evaluate with standardized assessment tool

Screening, assessment and management of fatigue in adult survivor of cancer: an american society of clinical oncology Clinical practice guideline adaptation. J Clin Oncol 2014;32:1840-1850.

FATIGA RELACIONADA AMB CÀNCER

Tractament simptomàtic:

- Assessorament sobre estratègies per manegar 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, crosses, 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 linfoedema, 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.
- **Ioga, 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%

Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guidance. J Clin Oncol. 2014;32:1941

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	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.)/ amitriptyline (AMI)	Hammack, 2002 ⁶⁵	Cisplatin	51 total; N/PL: 26, PL/N: 25	Nortriptyline 25 mg daily, increasing weekly to maximum target dose 100 mg daily	NA	NR

Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO. Clinical Practice Guidance. 2014;32:1941.

NEUROPATIA PERIFÈRICA INDUÏDA PER QT

Recomanacions tractament simptomàtic:

- **Duloxetina**
- **Gabapentina, pregabalina, amitriptilina.** ASCO: “Són tractaments raonables donades les limitades opcions terapèutiques i l'eficàcia demostrada en altres neuropaties”.

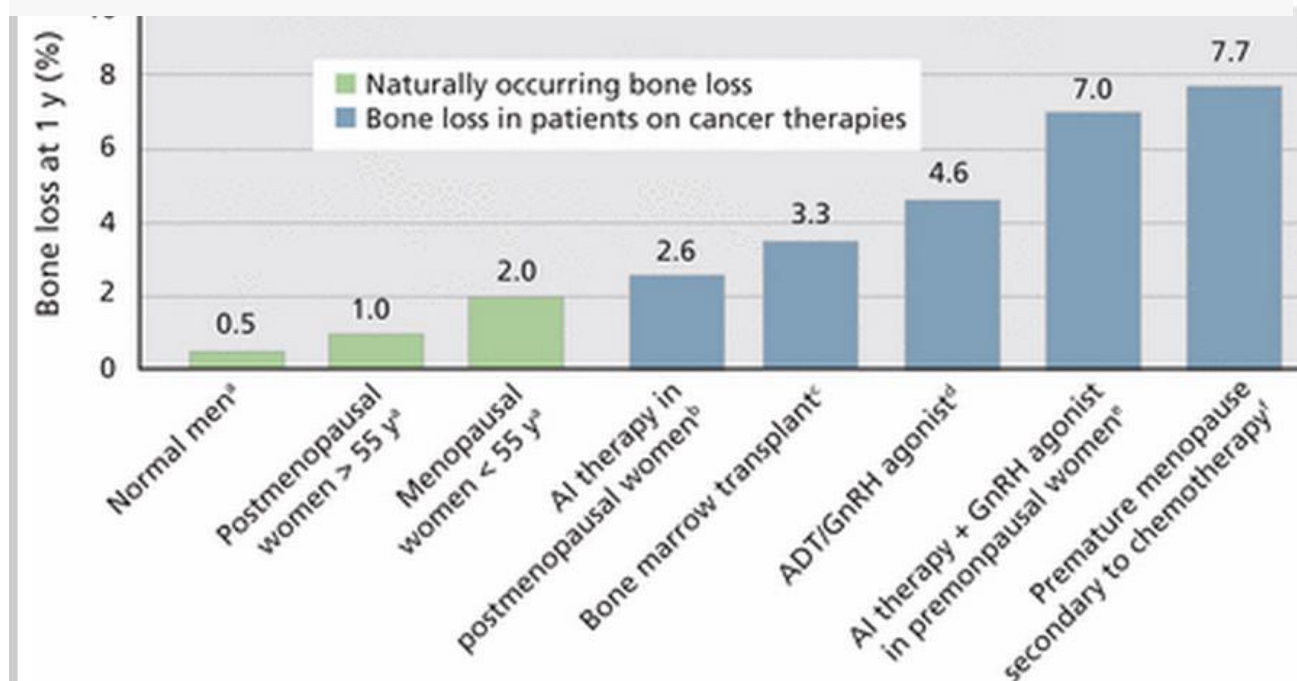
+ ANALGÈSIA

Altres recomanacions:

- Acupuntura
- Rehabilitació, TENS (teràpia d'electroestimulació)
- Protegir mans i peus de temperatures extremes (guants i mitjons) i usar roba ampla i calçat 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, Gàstric

Trasplantament medul·la, Mieloma múltiple

Osteoporosis and cancer. *Curr Osteoporos Rep* 2013 September ; 11(3): 163–170

OSTEOPOROSI

Factors de risc de l'osteoporosi

Endocrins	Genètics	Estil de vida	Nutricional
Ooforectomia	H ^a familiar	Tabac	↓Calci
Agonistes GnRH	Raça	Alcohol	↓Vit D
Antiandrogèns	Sexe	Sedentarisme	
Estats hipoestrogènics	Baix pes	Corticoids > 6m	
Menopausa precoç		Immobilització perllongada	
Hipogonadisme			

Bone Health in adult cancer survivorship. J Clin Oncol 2012; 30:3665-74.



↑ Ressorció òssia

↓ DMO

↑ Risc de fractures

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

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 ****

* Tt actiu amb Inhibidors aromatasas, anàlegs GnRH, deprivació androgènica

**FRAX infraestima el risc de fractures en pacients amb tt oncològic actiu

SUFOCACIONS

Quimioteràpia

T. Supressió estrògens

(Tamoxifè,

Inhibidors aromatasas)

**Teràpia deprivació
androgènica**

Estrògens i Andrògens

↓ Son

↓ Energia

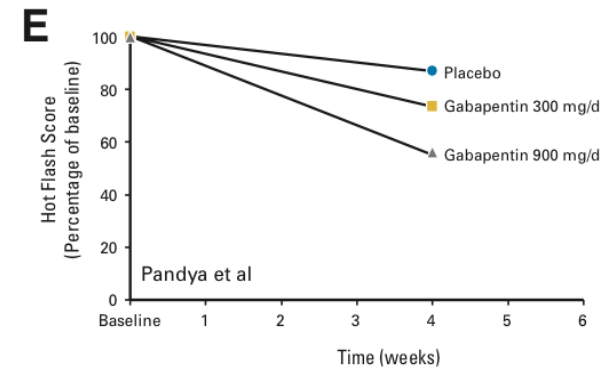
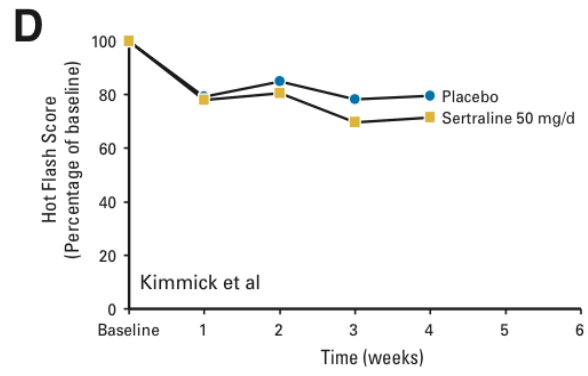
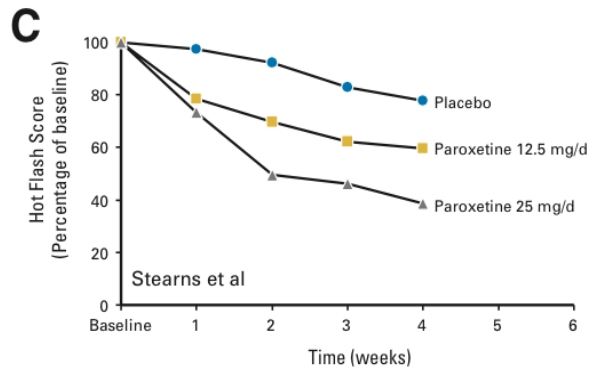
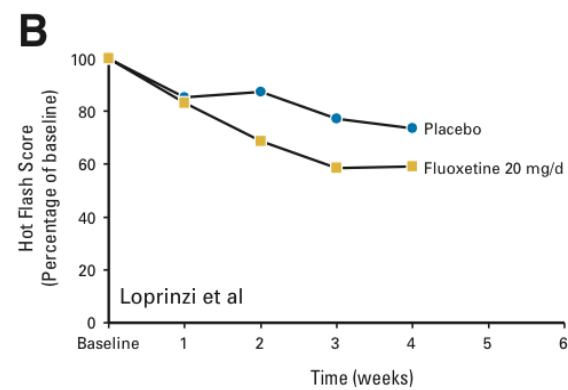
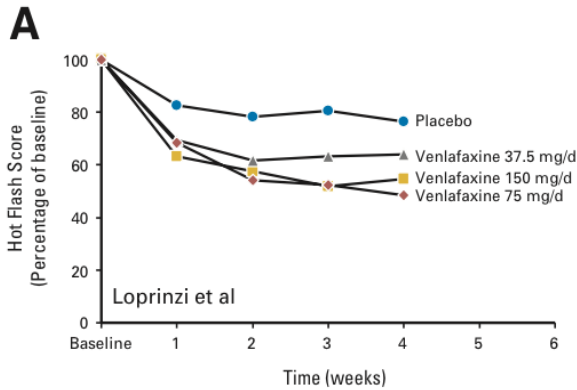
↓ Sexualitat

↓ Qualitat de vida

↓ Compliment tt

SUFOCACIONS


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



Loprinzi C. et al. J Clin Oncol 2009;27:2831-37.

SUFOCACIONS

♀ *Càncer de mama*

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

SUFOCACIONS

♂ *Càncer de pròstata*

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

Terapies alternatives que poden ser útils:

Tècniques de relaxació

Yoga, Hipnosis

Acupuntura

TOXICITAT CARDIOVASCULAR

Vascular

Estructural

Disfunció
miocàrdica

Arterioesclerosi

**Trombosi arterial o
venosa**

HTA severa

Degeneració valvular

Pericarditis

**Alteració conducció
cardíaca**

**Miocardiopatia
reversible /
irreversible**

Toxicitat induïda per QT/T. antidiària predominantment

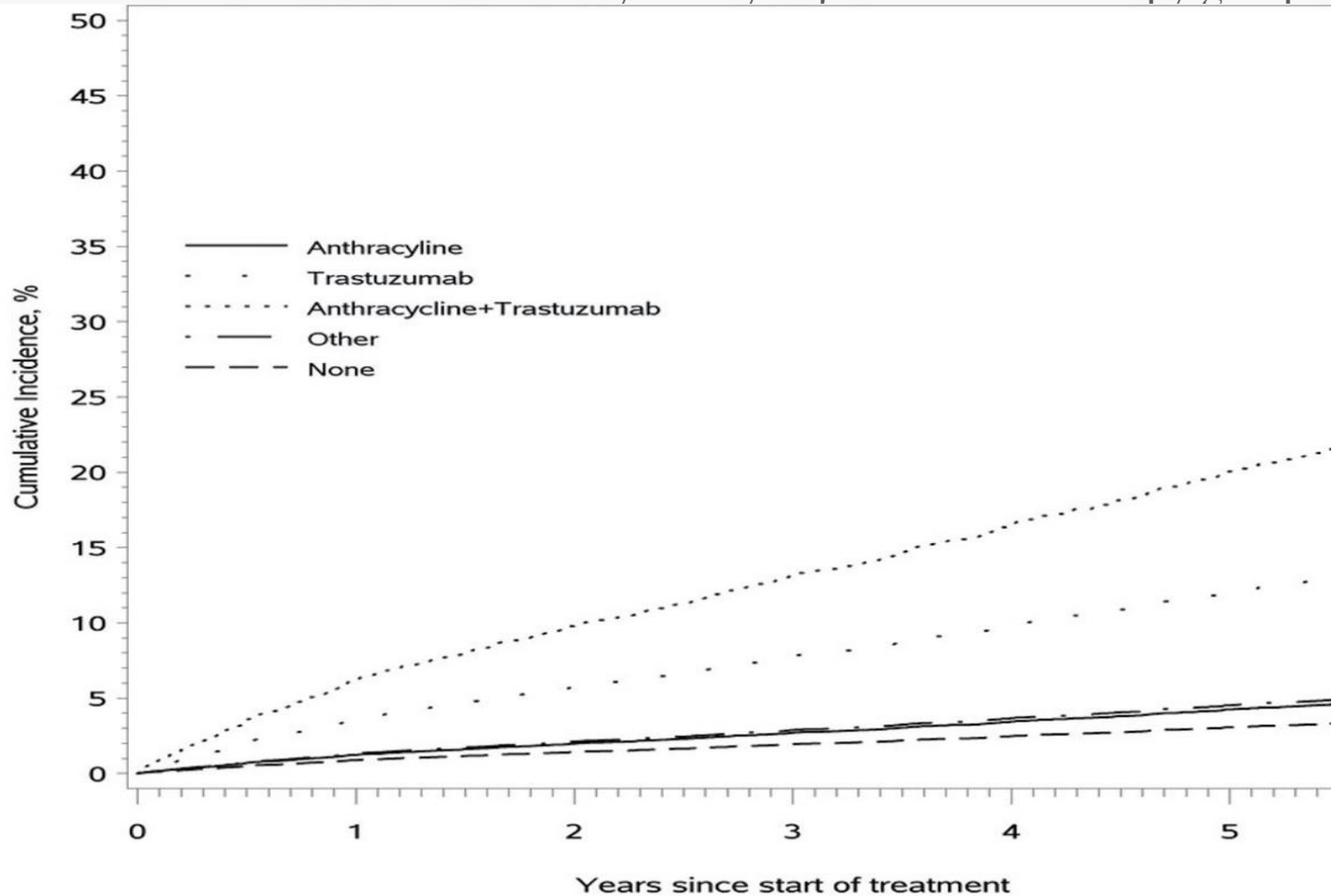
Toxicitat induïda per RT predominantment

TOXICITAT CARDIOVASCULAR

QT clàssica Antraciclina i Cisplatí	➔	Miocardiópatia irreversible Arritmies
Teràpia antidiària Trastuzumab, Sorafenib	➔	↓ Disfunció VE reversible
Antiangiogènics	➔	HTA Tromboembolisme
Radioteràpia	➔	Arteriopatia (coronàries i altres) Pericarditis Arritmies i trastorns conducció Miocardiópatia

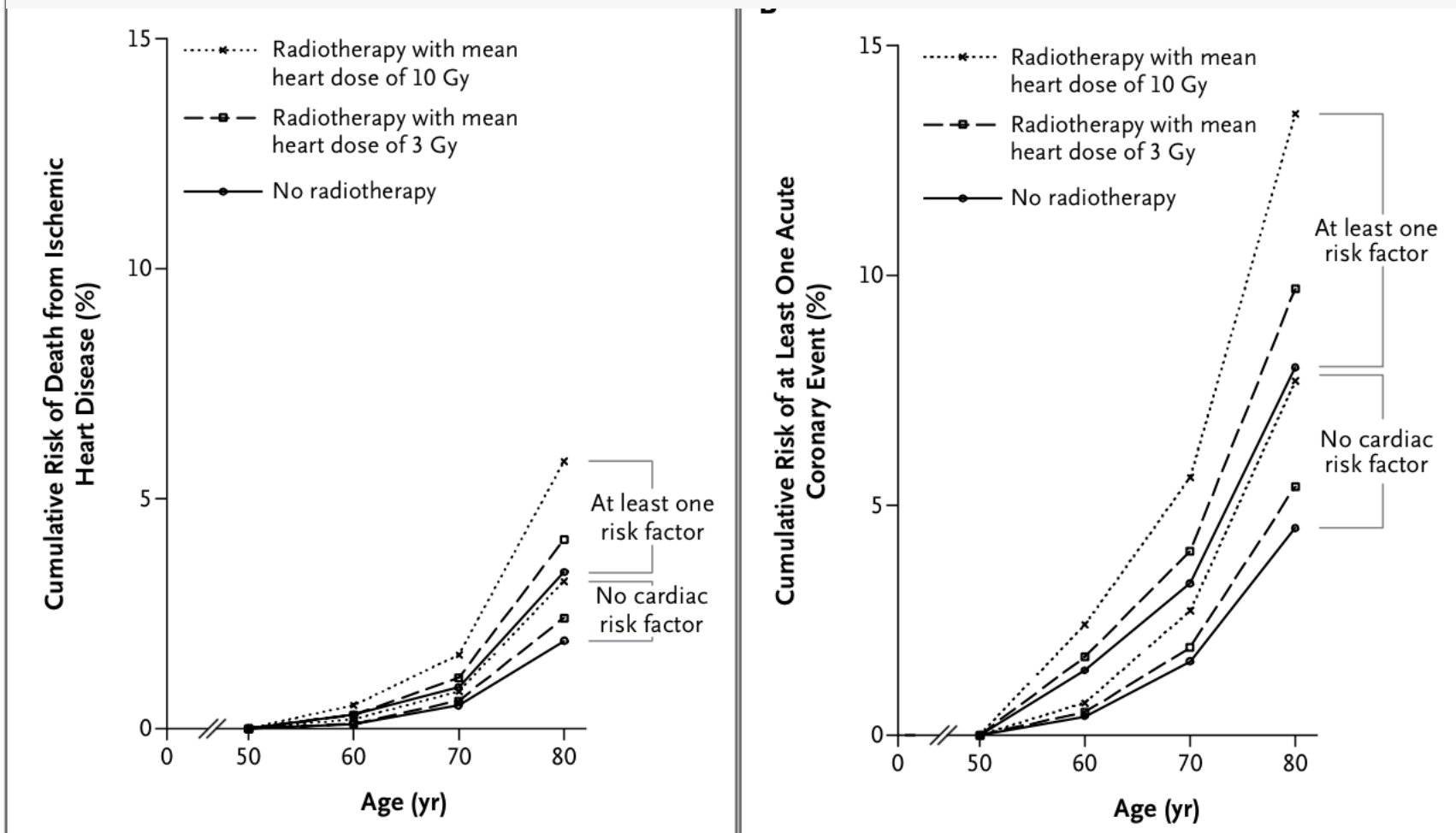
TOXICITAT CARDIOVASCULAR

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



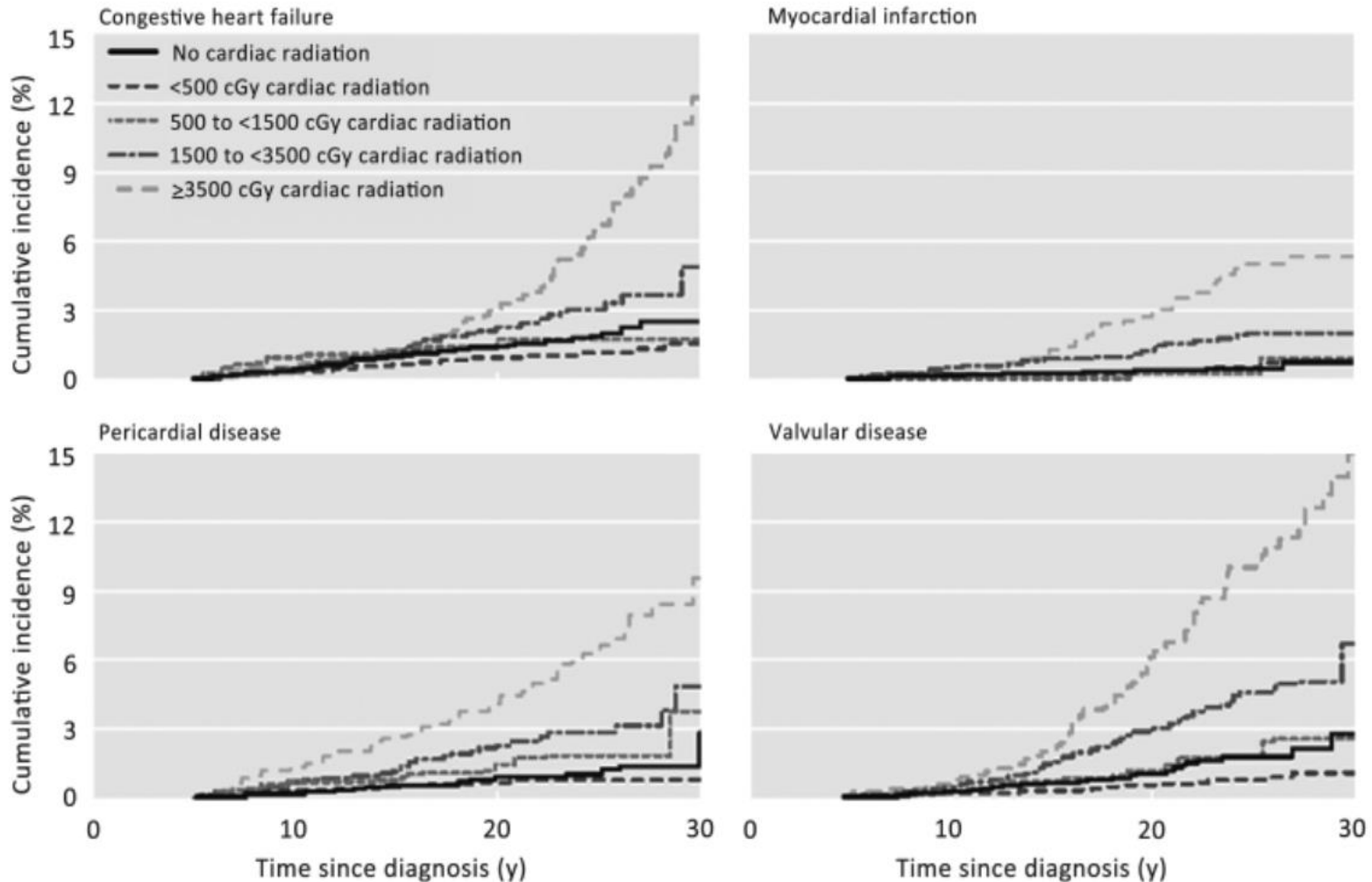
TOXICITAT CARDIOVASCULAR

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

Asintomàtica /simptomàtica

Factors de risc:

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

TOXICITAT CARDIOVASCULAR

Prevenió

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

Detecció precoç

Anamnesi i EF

ECG

Ecocardiograma

Eco TSA

Prova esforç

Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v277-282.

Late cardiac effects of cancer treatment. J Clin Oncol 2012;30:3657-3664.

Cardiac toxicity in cancer survivors. Cancer 2013;119(Suppl 11):2134-2142.

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,
 - Interrogar sobre la fatiga i sufocacions...www.seom.org

GRÀCIES PER LA VOSTRA ATENCIÓ

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

