

# Toxicidad Crónica

Silvia Vázquez Fernández  
Servicio Oncología Médica  
I Curso Oncología comarca Garraf  
17 Noviembre 2012



# TOXICIDAD

“ cualquier cambio temporal o permanente en los tejidos normales y/o los síntomas derivados del tratamiento del cáncer “

**Aguda:** *durante el tratamiento o dentro de los primeros 90 días una vez finalizado el tratamiento*

**Crónica:** *meses o años tras el tratamiento, a partir de los 90 días*



# GRADACIÓN de TOXICIDAD

Se han creado unas herramientas por diferentes grupos cooperativos que permiten clasificar y cuantificar la toxicidad en el tejido sano producida por los diferentes tratamientos : cirugía, radioterapia y quimioterapia.

- RTOG/EORTC: SOMA/LENT
- NCI:CTC (Common Criteria Toxicity)

Grado 1: síntomas leves o moderados que no requieren intervención

Grado 2: síntomas que requieren medidas locales o no invasivas

Grado 3: síntomas severos o medicamento significativos no amenazantes

Grado 4: amenazantes para la vida del paciente

Grado 5: causa muerte



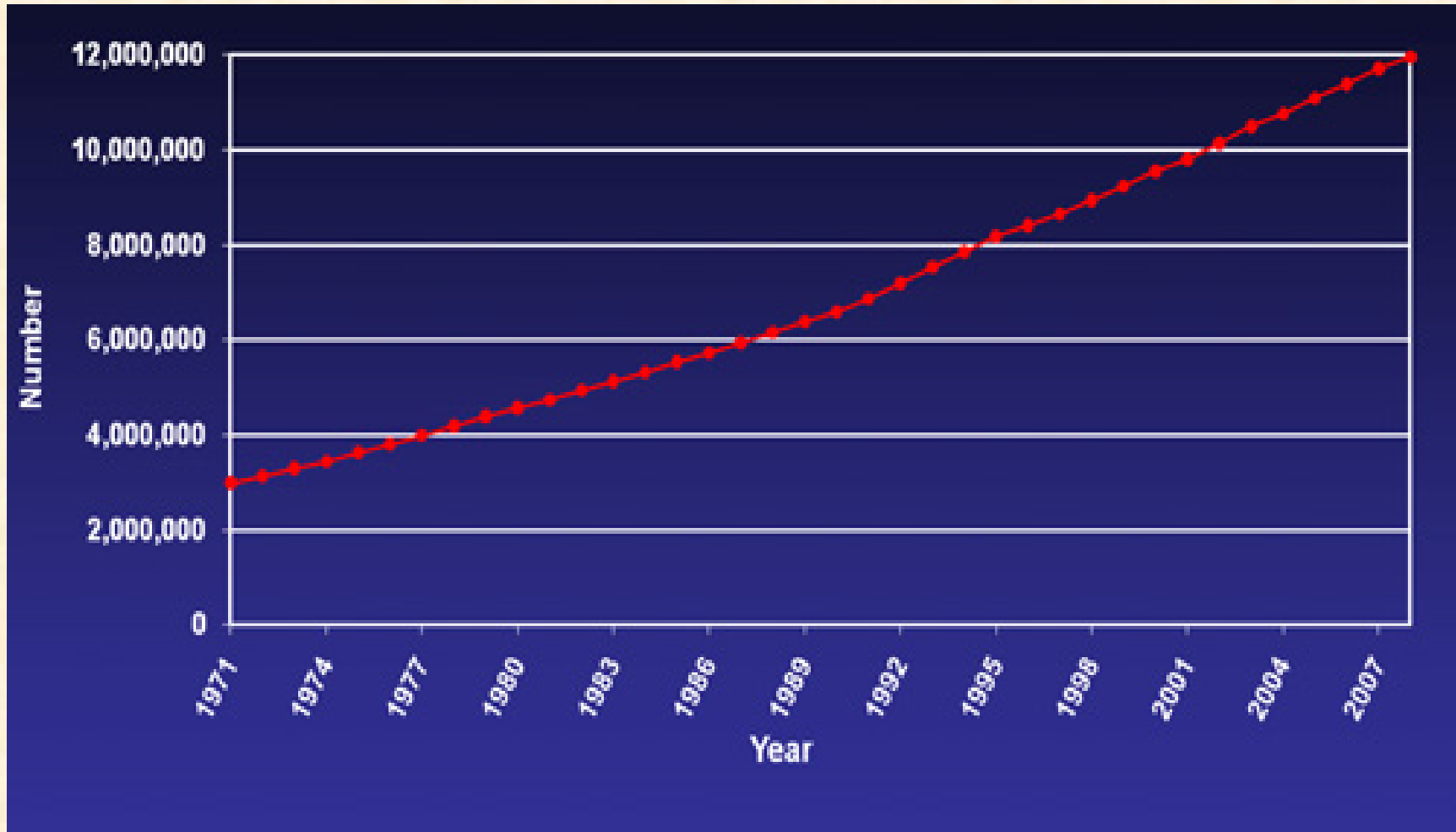
## POBLACION SUSCEPTIBLE

>70% niños supervivientes de un cáncer vivirán a los 5 años

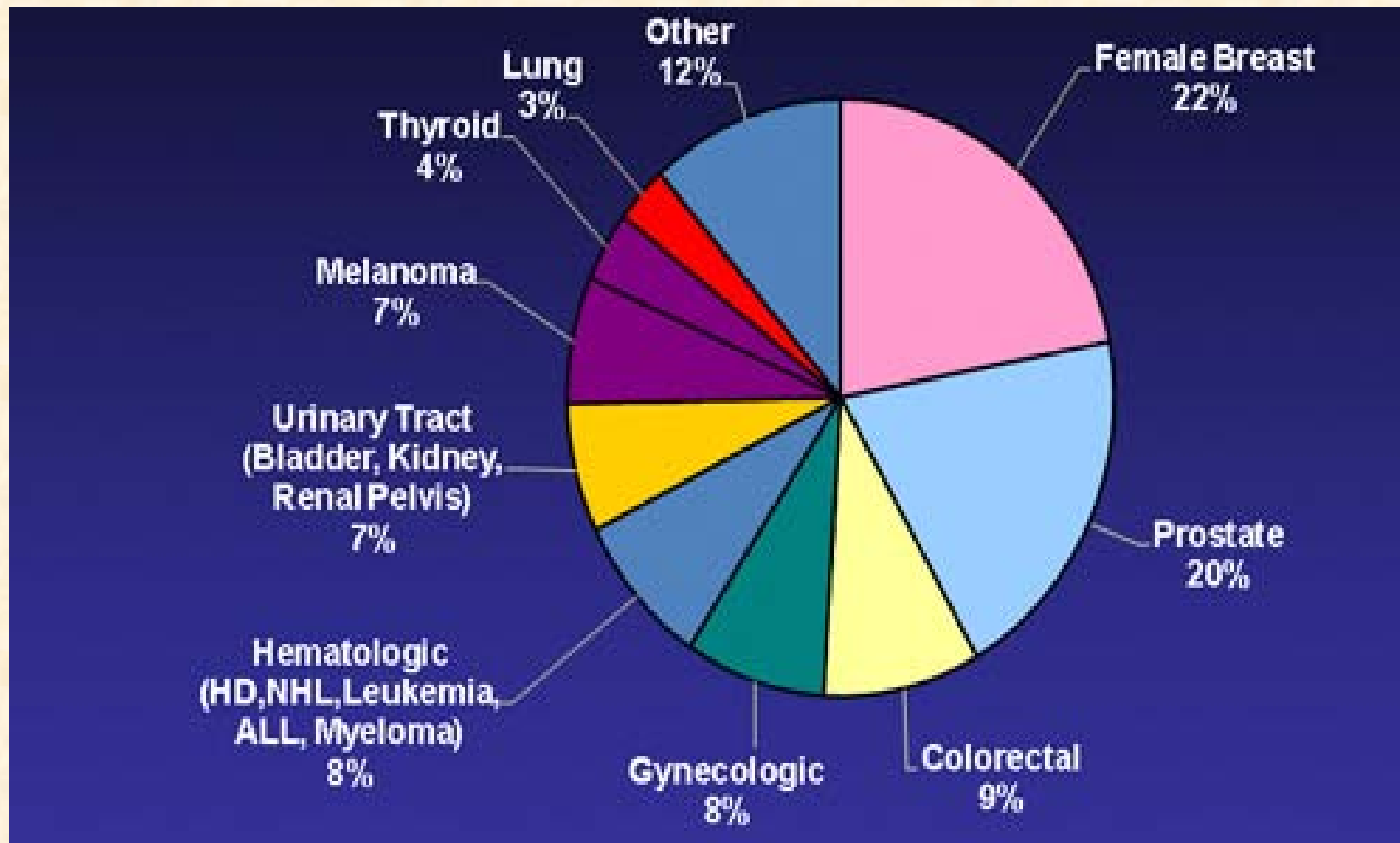
Según el estudio EURO CARE-4 , el 44.6 % de los hombres y 55% de las mujeres diagnosticados de un cáncer estarán vivos a los 5 años

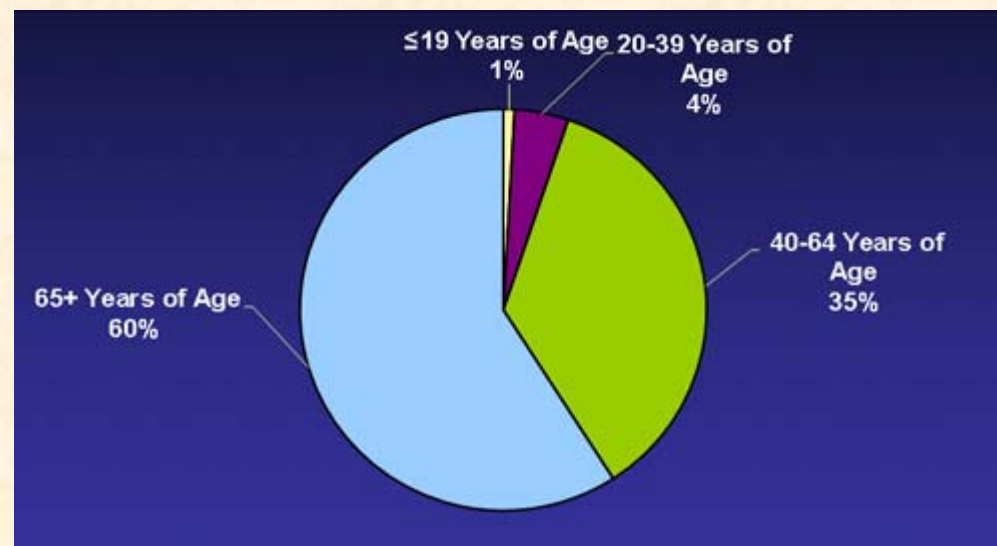
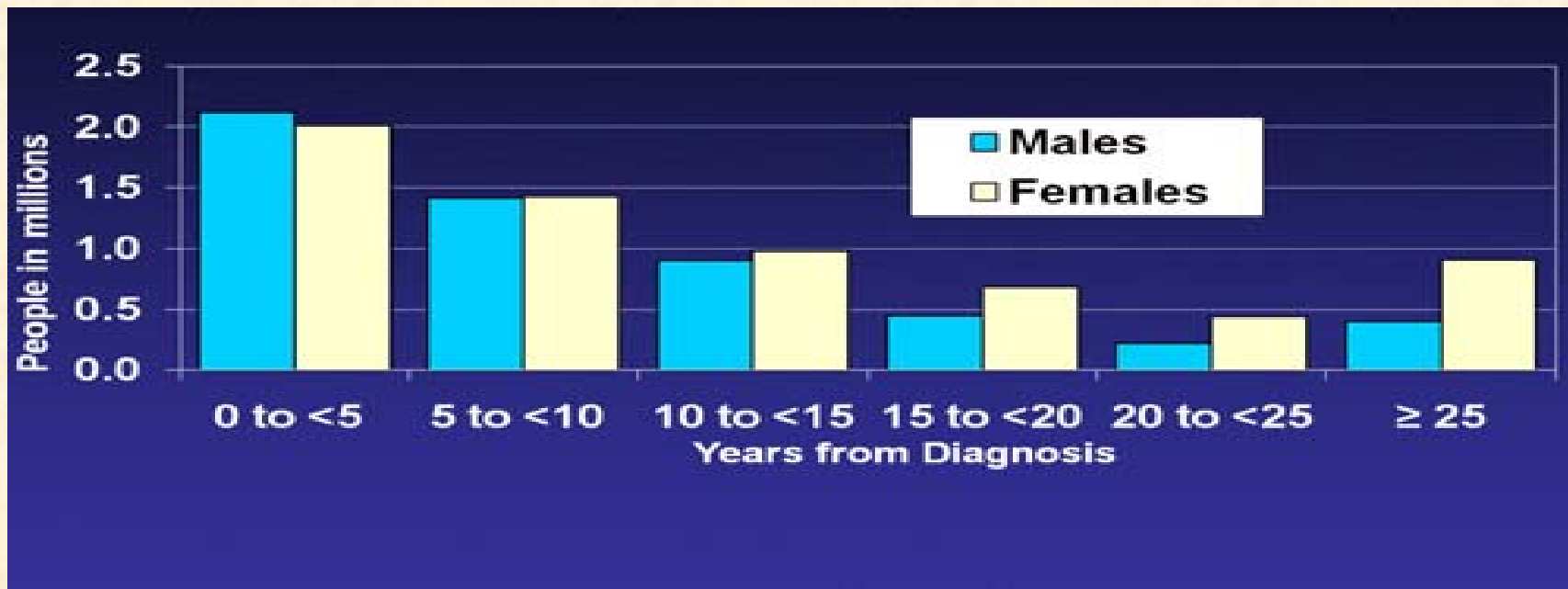
La supervivencia a 5 años es del 89% neoplasia de próstata, 83% n de mama, 61% colorrectal

## Número de supervivientes de cáncer en EEUU



## Distribución por neoplasias







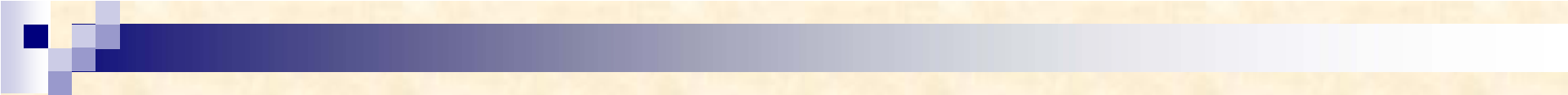
# GENERALIDADES

Infravalorada. No adecuada representación en estudios prospectivos que recogen sobretodo la toxicidad aguda.

En los últimos años existe una mayor sensibilización por parte de la comunidad científica :

- aumento de las publicaciones sobre largos supervivientes que permiten conocer la magnitud del problema
- desarrollo de planes integrales para la asistencia de los largos supervivientes que contemplan las secuelas (SEOM)





La relación entre la lesión aguda y los efectos tardíos es impredecible.

El riesgo individual no puede predecirse y pueden afectarse todos los grupos de edad.

Los efectos tardíos son dosis y modalidad específica dependientes, y pueden incrementarse con la combinación de terapias ( cirugía, radioterapia, quimioterapia, bifosfonatos...)

El desarrollo de segundas neoplasias constituyen el efecto más amenazante para la vida, pero otros efectos pueden ser limitantes e incapacitantes



## TEJIDOS EN RIESGO

“cualquier tejido sobre el que actuemos de forma directa o indirecta”

Tejidos blandos/musculoesqueléticos

Aparato Cardiovascular/ respiratorio/ GI /GU

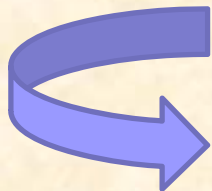
Sistema inmune/ nervioso/ endocrino/reproductor

Órganos de los sentidos/ dientes

Estado neurocognitivo -psicológico

## Fisiopatología de la toxicidad crónica por RT

- Factores implicados en complicaciones tardías tras la RT:
  - Dependientes del tratamiento: dosis total, fraccionamiento, volumen de irradiación; administración de QT, cirugía.
  - Dependientes del paciente :trastornos preexistentes en la microcirculación, enfermedades del tejido conectivo, diabetes mellitus.
- Mediada por la liberación de citoquinas proinflamatorias ( IL-1, IL-6, TNF alfa) por las células parenquimatosas, endoteliales y del estroma incluidas en el volumen de tejido facilitando el establecimiento de una fibrosis intersticial



Pérdida de elasticidad  
Retracción de tejidos con atrapamiento de estructuras  
Hipoplasia, xerosis, ulceración....

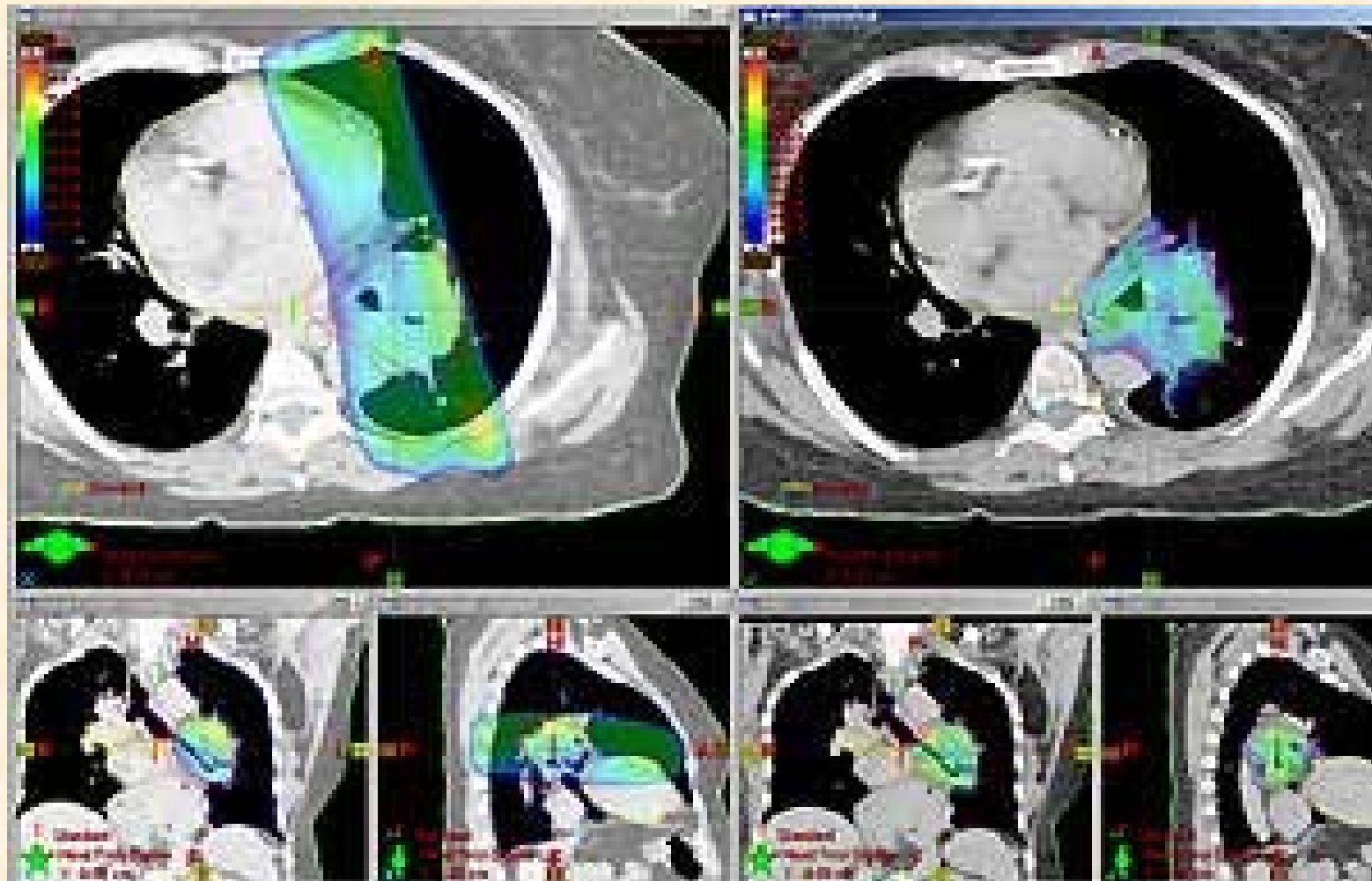
En oncología radioterápica los órganos y los tejidos se han subclasificado en función de su dosis de tolerancia (TD 5/5 y TD 50/5 que son la probabilidad del 5 y del 50% respectivamente de que una determinada dosis produzca complicaciones severas en los 5 años posteriores al tratamiento.

TABLA I

Dosis de tolerancia de Emami

Órgano	TD5/5			TD50/5			complicación
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Hígado	50 Gy	35 Gy	30 Gy	55 Gy	45 Gy	40 Gy	Fallo hepático
Estómago	60 Gy	58 Gy	55 Gy	72 Gy	70 Gy	68 Gy	Ulceración/perforación
Intestino delgado	50 Gy	—	40 Gy	60 Gy	—	55 Gy	Obstrucción/perforación/fistula
Intestino grueso	55 Gy	—	45 Gy	65 Gy	—	55 Gy	
Riñón	50 Gy	30 Gy	23 Gy	—	40 Gy	28 Gy	Nefritis
Vejiga	—	80 Gy	65 Gy	—	85 Gy	80 Gy	Disminución capacidad vesical
Vagina	—	—	90 Gy	—	—	100 Gy	Úlcera/fistula
Ovario	—	—	3 Gy	—	—	12 Gy	Esterilidad
Testículo	—	—	5 Gy	—	—	20 Gy	Esterilidad

# 3D vs IMRT





Áreas anatómicas críticas  
Patología ORL

# TOXICIDAD CAVIDAD ORAL 2º a RT

Xerostomia

Caries

Trismus

Osteo-Radionecrosis

Fístulas mandibulares

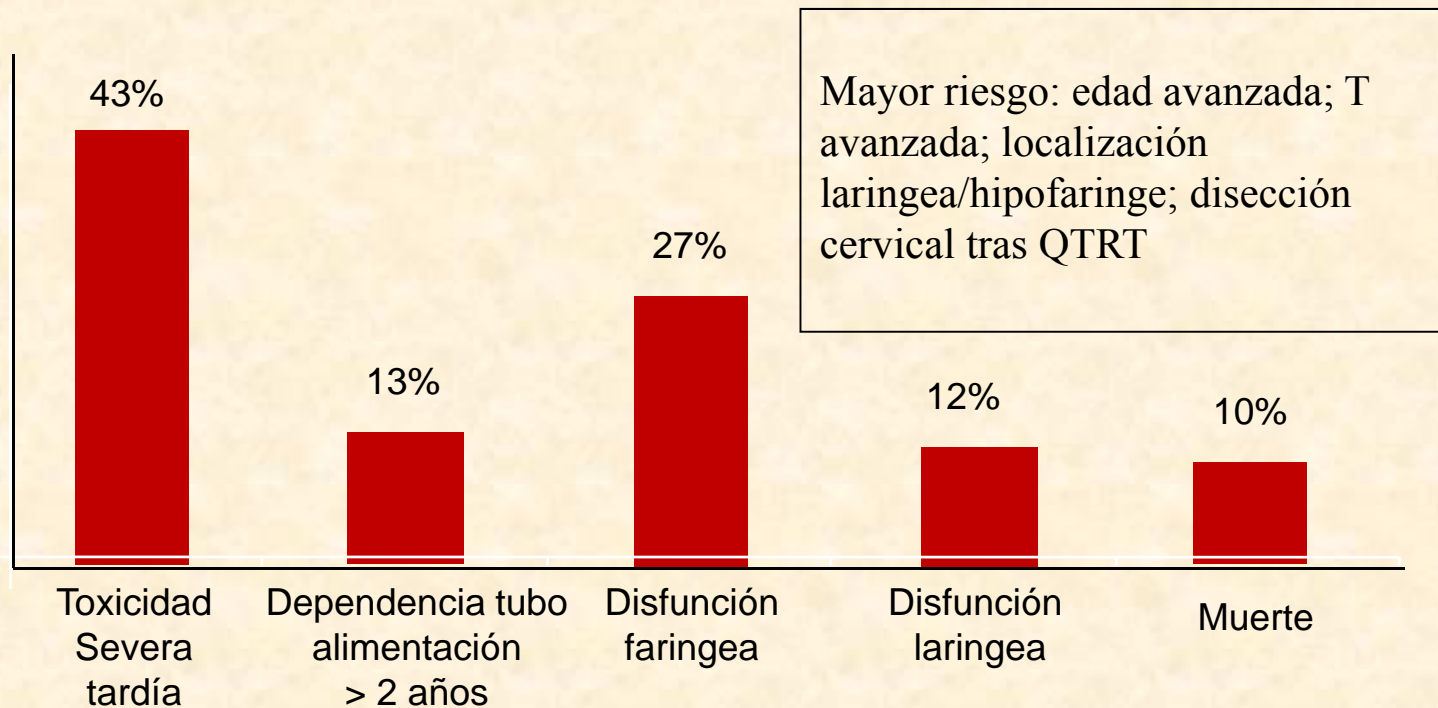
Mucositis crónica

Alteración de la función Tiroidea



# TOXICIDAD CRÓNICA QTRT

Análisis de 230 pacientes tratados con QTRT en 3 estudios  
RTOG 91-11, 97-03, 99-14





# SEGUNDAS NEOPLASIAS

16% de todos los cánceres corresponden a 2º neoplasias

- Cohorte de 14.358 pacientes que en su niñez superaron un cáncer

Incidencia acumulada a 30 años de 2º neoplasia 9.3% y de cáncer de piel no melanoma 6.9%

Linfoma Hodgkin ( 13.4% global), 33.8% de las 2º neoplasias ( un 38% cáncer de mama; 14% n tiroides)

Leucemia ( 33.6% global), 20.8% de 2º neoplasias ( 29.6% SNC y 15% tiroides)

Neoplasia cutánea no melanoma 37.9% LH , 32.1% leucemias, 9.3% SNC

Fc riesgo: RT, edad al diagnóstico, sexo, Hº familiar de cáncer

-Metaanálisis 24505 mujeres con LH ( Edad m dco: 23) . Mediana seguimiento: 14.9 años; Mediana de latencia 17.7 años. Riesgo relativo cáncer de mama 8.23 ( mayor riesgo a < edad LH). > riesgo QTRT (5.65) vs RT (4.70) vs QT (1.19)

## Cáncer de mama y linfedema

### **Acumulación de un fluido rico en proteínas en el tejido intersticial por un inadecuado drenaje linfático**

- Prevalencia en cáncer de mama : 15-25%.
- Fc de riesgo
  - a) linfadenectomía axilar ( > a más ganglios extraídos)
  - b) biopsia de ganglio centinela;
  - c) obesidad y sobrepeso (IMC $\geq$ 30 al diagnóstico : riesgo 3.6)
  - d) extensión de la cirugía local
  - e) radioterapia ( región axilar, scl)

# Cáncer de mama: Toxicidad cardiovascular (1)

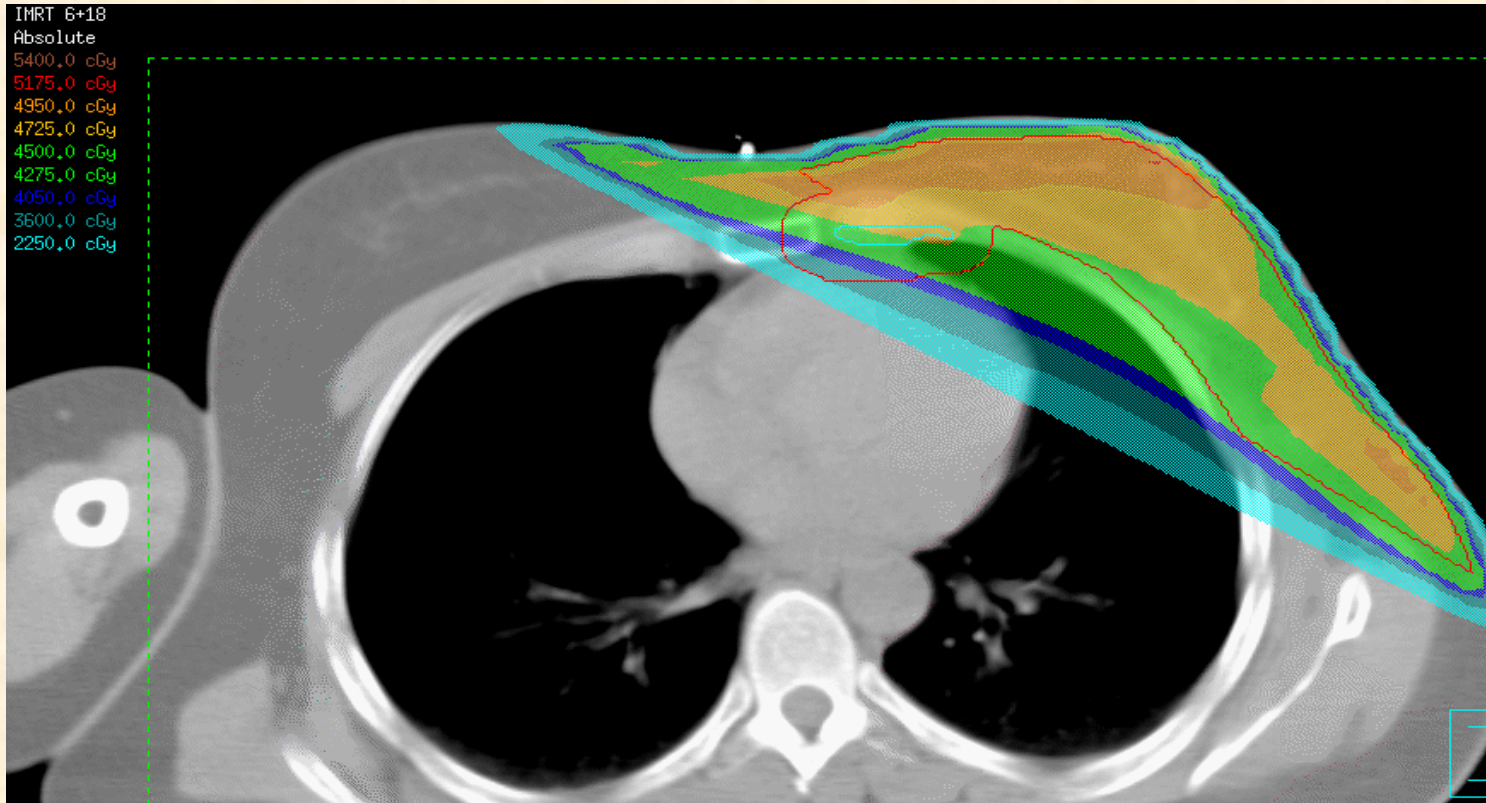
**Descrita hasta en el 33% de los supervivientes de cáncer de mama**

**Antraciclinas:** toxicidad cardíaca dosis dependiente e irreversible  
Fc de riesgo: edad > 65, HTA, enfermedad coronaria previa y RT  
mediastínica, asociación con otros tratamientos cardiotóxicos.  
SEER : 38% > 65 años a 10 años de antraciclinas desarrollan fallo cardíaco  
congestivo vs 32% otras QT y 29% no QT

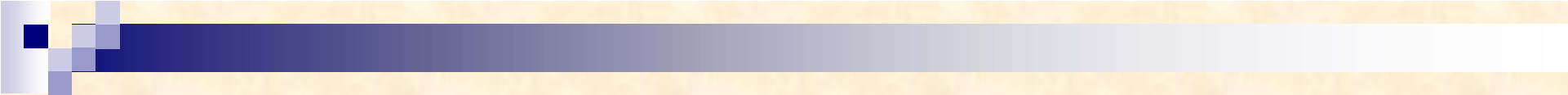
**Herceptin:** Toxicidad cardíaca no dosis dependiente y reversible

**Terapias hormonales:** Tamoxifeno: reduce niveles de colesterol total y LDL;  
riesgo fenómenos tromboembólicos; Inhibidores aromatasas: incrementan  
niveles de colesterol; riesgo cardiovascular

**Radioterapia:** puede provocar enfermedad coronaria, pericarditis,  
cardiomiopatía, enfermedad valvular, alteraciones de la conducción.



RT sobre cadena mamaria: > riesgo de enfermedad cardiovascular ( HR 1.41)  
Riesgo de IAM menor en últimas décadas; riesgo de fallo cardíaco se mantiene (HR 2.66)  
Riesgo de IAM mayor con la irradiación del lado izquierdo (HR 3.54)



## Cáncer de mama: Toxicidad cardiovascular (2)

### **Medidas para reducir toxicidad cardiovascular :**

- Seleccionar cuidadosamente al paciente atendiendo a sus comorbilidades, no exceder dosis recomendadas, introducción nuevas moléculas con formulación liposomal, monitorización función cardíaca, mejora en técnicas de radioterapia ( IMRT), cardioprotectores : dexrazoxane
- Promover hábitos de vida saludables
- Controlar los factores de riesgo cardiovascular
- Necesidad de establecer unas guías de monitorización y de un seguimiento multidisciplinar

# Cáncer de mama: Toxicidad ósea (1)

## *OSTEOPOROSIS*

- **Premopaúsicas** : fallo ovárico 2º a QT y agonistas gonadotropinas; tamoxifeno: reducción DMO vs controles de -1.4/año
- **Postemopaúsicas**  
Inhibidores de aromatasas ( letrozol, exemestano, anastrozol): incrementan riesgo de fracturas (8.6% letrozol versus 5.8% TAM a 5 años) y osteoporosis ( respecto a tamoxifeno)

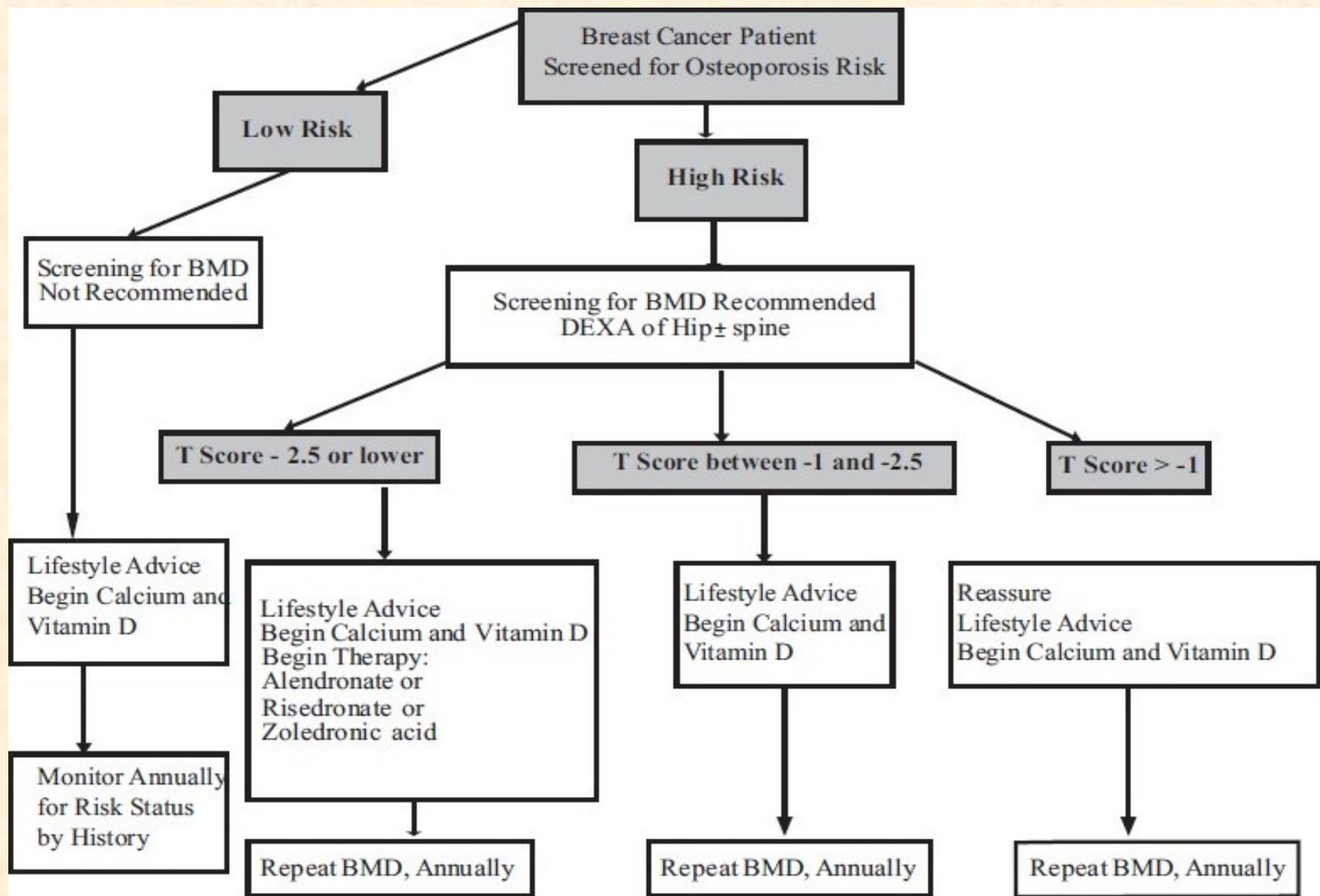
ASCO “screening DMO en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo”

*>65 años*

*60-64 años con: historia familiar; peso < 70 kg; fract no traumáticas previas*

*Postmenopaúsicas que vayan a recibir inhibidores de aromatasas*

*Premenopaúsicas con amenorrea 2º a tratamientos oncológicos*



## Cáncer de mama: Toxicidad ósea (2)

### ARTRALGIAS

**Incidencia** en estudios con inhibidores de aromatasas: 5-36%

**Localización:** muñeca/mano (60.4%), rodillas (59.7%), espalda (54%),  
tobillo/pie (51.8%), cadera (42.5%)

Rigidez digital, dedo en gatillo, sd tunel carpiano... ..discontinuación tratamiento

**Etiología** desconocida basada en deprivación de estrógenos : pérdida efecto  
condroprotector, antinociceptivo; descrito > efusiones articulares; autoinmunidad...

### **Tratamiento:**

- Analgesia
- Suplementos dietéticos: vitaminas, glucosamina y condroitina, aceite omega...eficacia variable ( en marcha estudio con vitamina D vs placebo)
- Diuréticos: eficacia en estudio retrospectivo
- Acupuntura :beneficio en reducción del dolor



# Cáncer de mama: otras toxicidades

## 2º neoplasias

1 de cada 20 pacientes desarrollará una 2º neoplasia a 10 años

Fc de riesgo: predisposición genética; radioterapia (> riesgo de n pulmón y esófago); tamoxifeno (n endometrio); QT (alquilantes e inhibidores topoisomerasa) implicados en desarrollo LMA (incidencia 0.3-1.2%) y SMD

## Toxicidad gonadal – infertilidad- alteraciones sexualidad

### Síntomas vasomotores

5 veces + frec que en población general

Los IRSS/ IRSN han demostrado eficacia frente a placebo

Pacientes con TAM: venlafaxina y citalopram (no actúan sobre citocromo p450)

Gabapentina y pregabalina

### Neuropatía

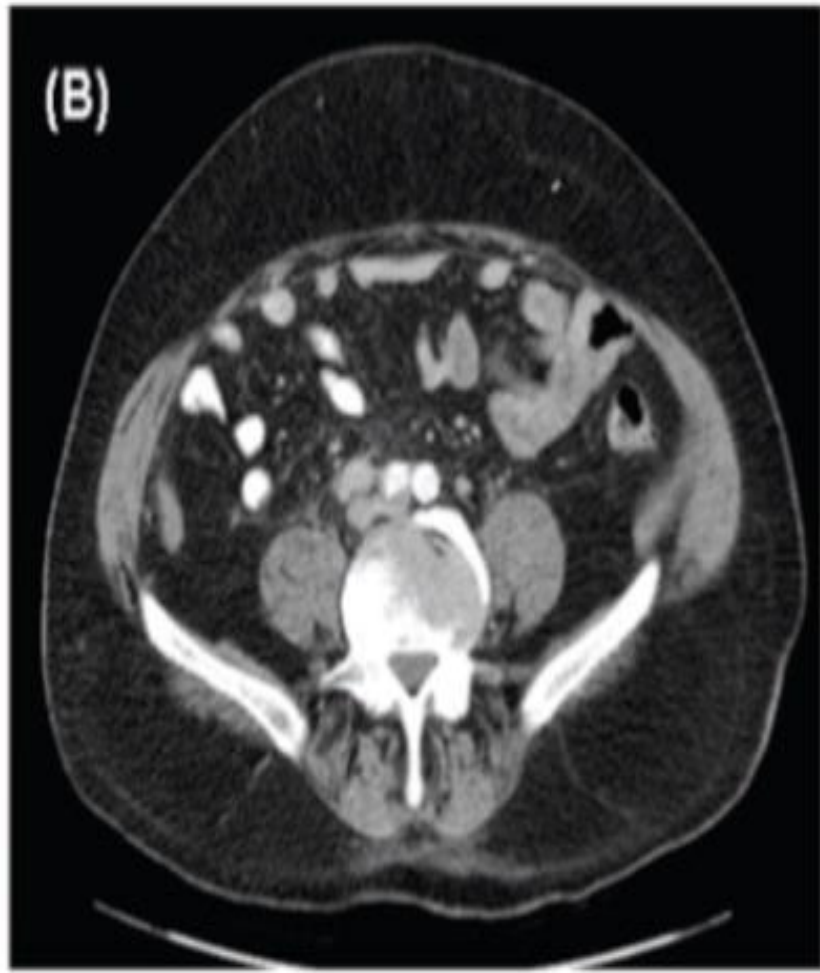
**Efectos psicológicos:** depresión, trastornos del sueño, alteraciones cognitivas

# Cáncer de próstata

Mediana de edad al diagnóstico: 68 años ; SG (5 años): 98.8%

Deprivación androgénica : pilar del tratamiento

- Cambios en composición corporal** : 1º año terapia reducción de un 3% de masa magra; incremento en un 10% de la composición grasa y aumento 2% del peso
- Alteraciones lipídicas:** aumento TG y CL
- Incrementa resistencia a insulina** de forma precoz y el riesgo de **diabetes**
- Enfermedad coronaria:** resultados inconsistentes de un aumento en mortalidad cardiovascular
- Osteoporosis y riesgo de fracturas:** reducción de DMO  
SEER database 50.613 p: incidencia a 5 años del diagnóstico de fractura (19.4% deprivación vs.12.6% no deprivación androgénica).



# Cáncer de próstata

## **Estudio retrospectivo en cáncer de próstata “Long-Term (10-Year) Gastrointestinal and Genitourinary Toxicity after Treatment with External Beam Radiotherapy, Radical Prostatectomy, or Brachytherapy for Prostate Cancer “**

525 p tratados en 1999. Mediana de seguimiento de 8.5 años

La presencia de DM al diagnóstico incrementa de forma significativa la toxicidad tardía

Recogen la toxicidad gastrointestinal (GI) y genitourinaria (GU)

### **Toxicidad tardía GU $\geq 2$ : 6.8%**

Prostatectomía radical: estenosis vía urinaria: 3%; Incontinencia 2%

Braquiterapia: estenosis vía urinaria: 3.4%; incontinencia 0.8%, Retención orina 0.8%

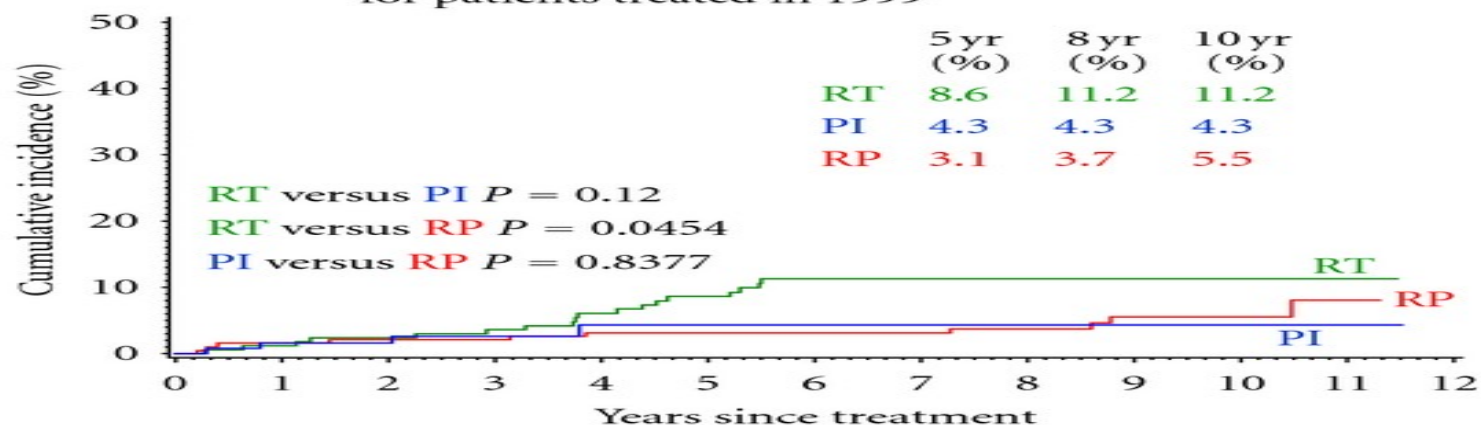
Radioterapia: hematuria 4%, retención orina 3.5%, frecuencia urinaria 2.9%

### **Toxicidad tardía GI $\geq 2$ : 3.3%**

Braquiterapia: sangrado rectal 1.7%

Radioterapia: sangrado rectal 4.7%, proctitis rádica 2.3% , mayor frecuencia: 1.1%

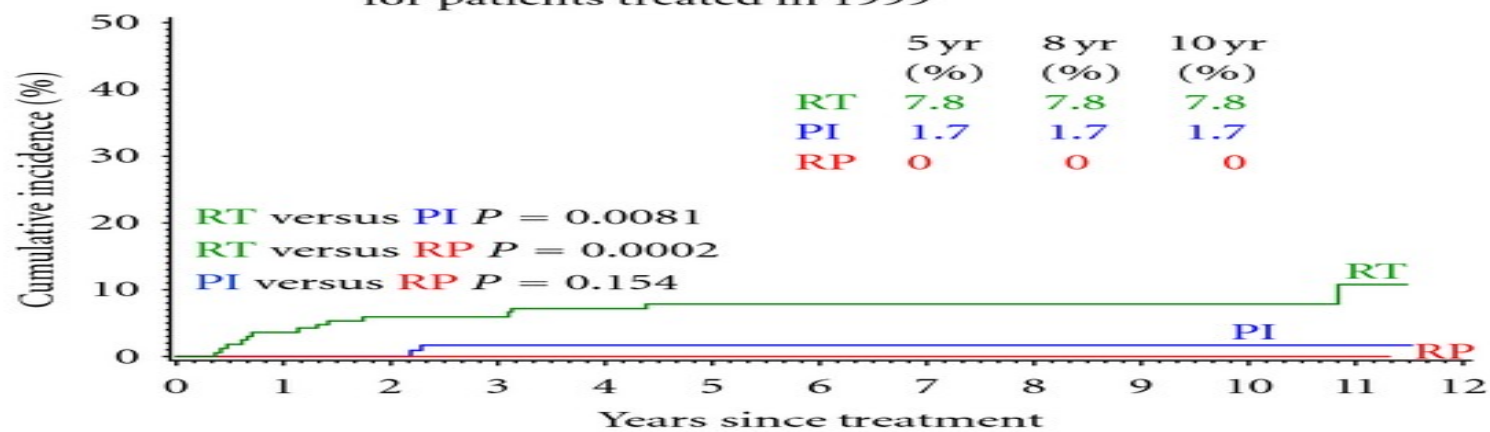
Cumulative incidence for late GU toxicity ( $\geq 2$ ) by treatment for patients treated in 1999



RT, N =	172	164	158	146	131	121	107	91	83	72	48	9	0
PI, N =	116	113	112	109	104	91	72	66	56	46	34	11	0
RP, N =	195	192	190	182	175	166	157	149	119	85	59	11	0

( a )

Cumulative incidence for late GI toxicity ( $\geq 2$ ) by treatment for patients treated in 1999



RT, N =	172	161	153	144	131	123	113	95	87	76	56	13	0
PI, N =	116	115	114	110	106	92	73	67	57	46	34	10	0
RP, N =	195	195	194	186	180	170	161	151	122	88	61	11	0

( b )



## Otras toxicidades

### **Astenia**

17-30% pacientes persiste meses o años tras fin tratamiento

Fisiopatología compleja: alteración regulación serotonina,

Disfunción eje HPT-HPF-adrenal, alteración ritmo circadiano....

### **Toxicidad gonadal**

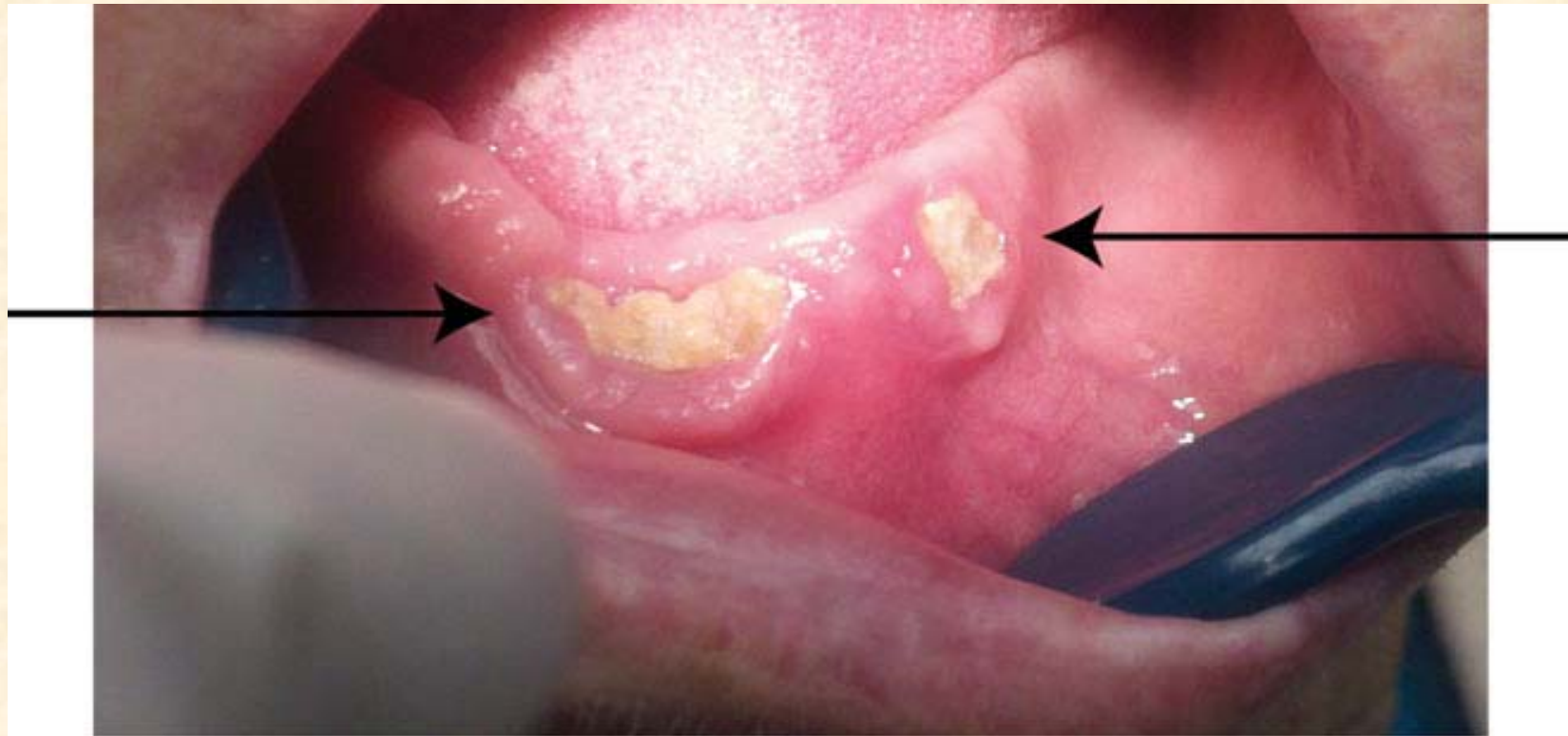
10% de los pacientes diagnosticados de cáncer son menores de 45 años, y 1% son menores de 20 años

Entre un 15-30% de los varones curados de cáncer permanecen azoospermicos varios años después de finalizar su tratamiento.

Informar sobre criopreservación de semen y ovárica

“Nuevas” toxicidades

Osteorradionecrosis 2° bifosfonatos



# Osteonecrosis mandibular y bifosfonatos

**Incidencia** en pacientes con cáncer: 1-9%

**Frecuencia** mandíbula (63%), maxilar 38%

**Etiología** no aclarada: inhibición actividad osteoclastos, reducción turnover óseo , remodelación y de nueva formación de tejido óseo...

**Fc riesgo:** terapia concomitante con corticoides, RT, QT; diabetes; infecciones periodontales, exodoncias previas, traumatismos ( prótesis), pobre higiene oral

**Tiempo a la presentación** :suelen presentarse en pacientes que han tomado bisfosfonatos orales > 3 años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años); con los bisfosfonatos intravenosos puede ser inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato).





## Osteonecrosis mandibular y bifosfonatos

**Recomendaciones** pacientes con cáncer y bifosfonatos:

### **Antes del inicio y en los 3 primeros meses**

Revisión dental; si se precisan exodoncias, intervalo hasta el inicio de bifosfonatos de 15-20 días; educación cuidados orales.

### **Tras los 3 primeros meses**

Evitar cualquier tipo de cirugía oral; revisiones periódicas; higiene oral.

### **Tras fin de tratamiento**

Evitar cirugía oral al menos hasta 10 años tras última dosis; revisiones periódicas; mantener higiene oral



## CONCLUSIONES

- Problema infravalorado pero prevalente
- Necesidad de estudios con mayor seguimiento
- Informar al paciente de las posibles toxicidades crónicas desde el primer momento
- Colaboración multidisciplinaria
- Desarrollo de planes integrales para la asistencia de los largos supervivientes que contemplen las secuelas



**GRACIAS !!**

.....[silviavazquez@iconcologia.net](mailto:silviavazquez@iconcologia.net)