

Módulo 4

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Enfoque biomédico del cáncer

Maestría en Psico Oncología

Dr. Israel Destruge Molina
Oncólogo Clínico PUCE

HORMONOTERAPIA

HORMONOTERAPIA: INDICACIONES

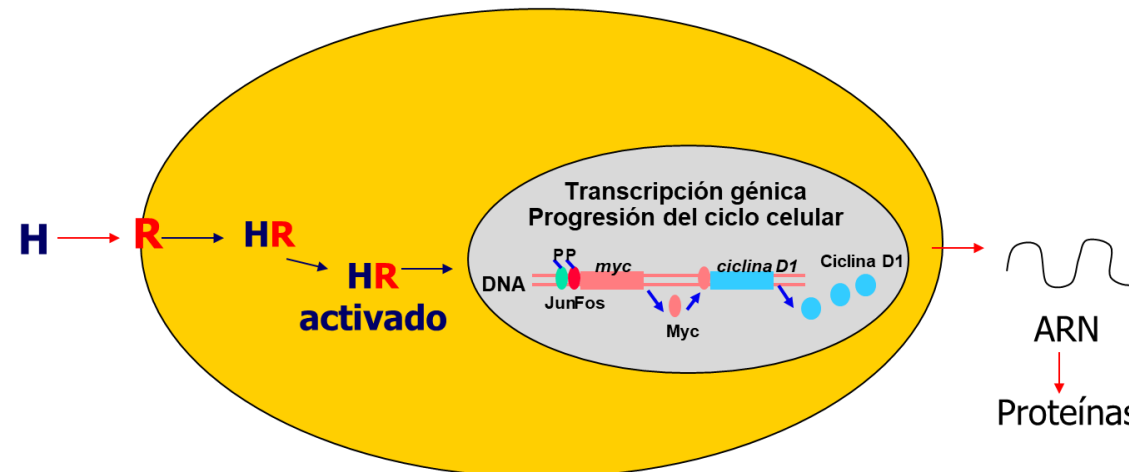
- Cáncer de mama con positividad a receptores
 - 50% de premenopáusicas
 - 80% postmenopáusicas
- Cáncer de endometrio con positividad a receptores (35% de respuestas)
- Cáncer de próstata: 80% son hormonodependientes

HORMONAS ESTEROIDEAS:

Mecanismo de acción

- Intervienen en la regulación del crecimiento, diferenciación y funcionamiento de la mama, próstata y endometrio
- Las hormonas actúan a través de receptores que se encuentran en la membrana celular (hormonodependencia)

- Las hormonas actúan a través de receptores que se encuentran en la membrana celular (hormonodependencia)

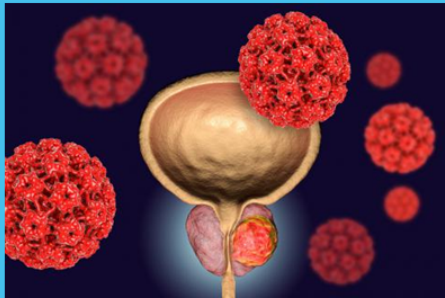
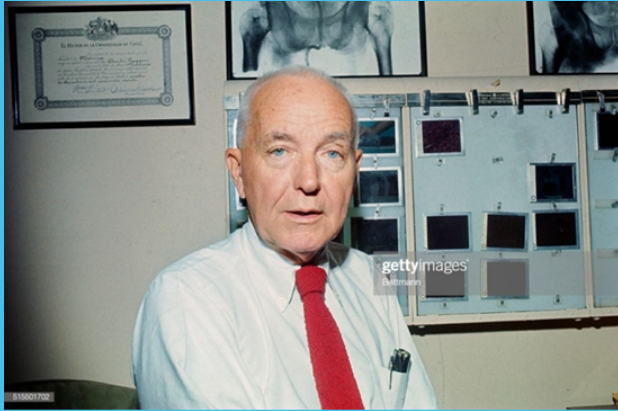


HORMONAS ESTEROIDEAS

- Producción de ESTRÓGENOS:
 - Premenopausia: ovarios
 - Postmenopausia: conversión periférica (tejido adiposo) de andrógenos producidos por la Glándula suprarrenal
- Producción de ANDRÓGENOS:
 - Testículos
 - Suprarrenal

Como inhibir la producción de Hormonas?

- Castración Quirúrgica o ablativa
- Castración Química



Ejemplo en Cáncer de Próstata

- Rol de los Andrógenos en 1941 (en la proliferación de las células tumorales prostáticas)
- Establecimiento de la terapia de deprivación androgénica (TDA) (Objetivo Terapéutico)
- Objetivo de TDA es reducir la concentración de Andrógenos o Inhibir su efecto

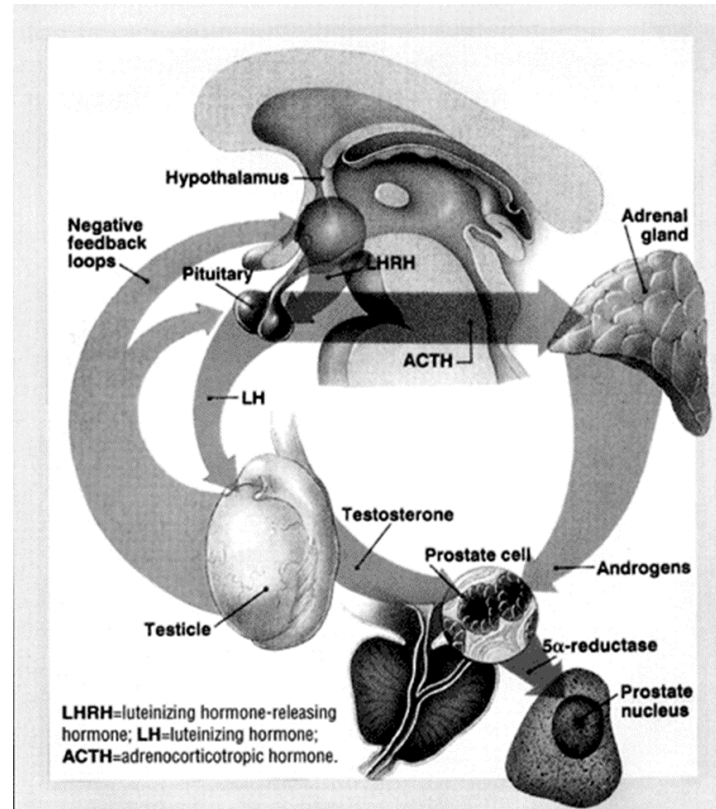
El Dr. Charles gano premio nobel de la medicina en 1966

En base a estos hallagos se establecio la terapia de deprivacion androgenica como pilar del tratamiento para el cancer de prostata avanzado

FISIOLOGIA

Inicialmente, el crecimiento del CaP es dependiente de hormonas, de ahí que el TTO clásico sea bloquear la producción y/o acción ANDROGENOS.

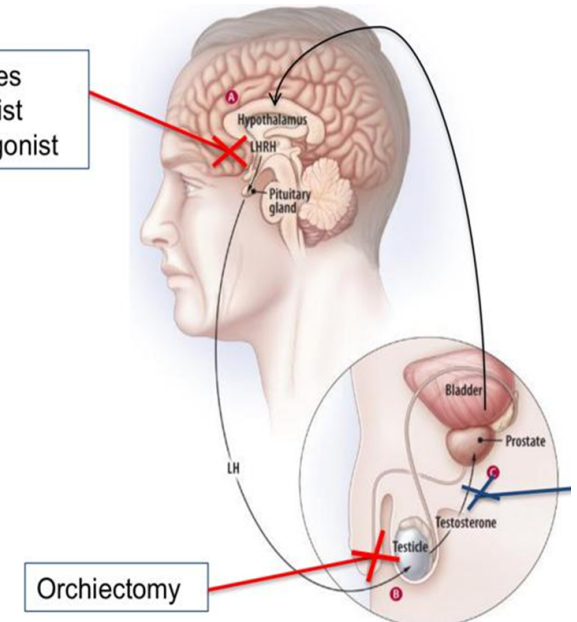
Principal andrógeno circulante en el hombre es la testosterona 90-95 % de los andrógenos se produce en testículo y 5% Gl. Suprarrenales



TDA

LHRH Analogues

- GnRH agonist
- GnRH antagonist



J. Clin Oncol. 2011 Sep 20;29(27):3651-8. doi: 10.1200/JCO.2011.35.2005. Epub 2011 Aug 22.

Feldman, B., Feldman, D. The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer 1, 34-45 (2001). <https://doi.org/10.1038/35094009>.

Castración Quirúrgica o ABLATIVA

- Ooforectomía/RT: mujeres premenopáusicas
- Orquiectomía
- Suprarrenalectomía
- Hipofisectomía

Castración Química (I)

1: Bloqueo de Producción de Hormonas: inhibe el eje hipotálamo-hipofisario=disminuye producción de FSH y LH, en consecuencia disminuye estradiol y andrógenos.

Ejm: Análogos o Antagonistas de la LH-RH ((Gosereline, Leuprolide, Triptorelina, Buserelina) se administran IM o SC.

2: Inhibir el efecto de las hormonas en sus receptores:

Terapia Hormonal Anti-estrógenos: compete con el estrógeno impidiendo su unión al receptor y su liberación de la proteína transportadora (Ca. mama), Se administra Via Oral.

Terapia Hormonal Anti-andrógenos: impide la unión de la dihidrotestosterona a receptor, Se administra Via Oral.

Ejm: (Flutamida, Bicalutamida, acetato de Cipropterona) (ca. de próstata)

TERAPIA HORMONAL ANTIESTRÓGENO

Utilizadas en Cáncer de Mama

Clasificación:

Inhibidores de la aromatasa (IA): inhibe la conversión de andrógenos en estrógenos por la aromatasa, que se encuentra en la grasa y los músculos

Ejm: (Anastrozol, Letrozol, Exemestano) (Ca. mama)

Moduladores Selectivos de Los Receptores de Estrógeno (SERM): estos agentes se une al Receptor de Estrógeno y desplazan al estradiol de su receptor y ejercen efectos ya sean Estrogénicos y Anti estrógeno (en Mama), dependiendo del órgano.

Ejm: Tamoxifeno.

EFECTOS ADVERSOS



HORMONOTERAPIA y cáncer de mama

- Toxicidad
- **Antiestrógenos**
 - Tamoxifeno: Bochornos, náusea, dermatitis.
 - trombosis, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio
- **IA:**
 - Pérdida de masa ósea, osteoporosis, dolores articulares
- **Análogos LHRH:** Mala tolerancia. Síntomas de menopausia “aguda”: sofocos, sequedad cutánea y mucosa, trastornos de ánimo, alteraciones metabólicas.

FUNCIÓN COGNITIVA: Hormonoterapia

- Pérdida de memoria:
 - 25% de los pacientes
- Empeora las funciones verbales
- Disminuye la velocidad manual
- Disminuye la fluidez verbal

TOXICIDAD: Hormonoterapia y Ca. de Próstata

- El efecto adverso más mencionado en las escalas de calidad de vida: **pérdida de la libido.**
- Otros síntomas: la astenia, el incremento de peso, trastornos del ánimo, atrofia muscular, ginecomastia, sofocos, deterioro de la función cognitiva y efectos sobre el metabolismo lipídico.

TOXICIDAD: Hormonoterapia y Ca. de Próstata



WARNINGS



↑ riesgo cardiovascular

↑ prolongación intervalo QT/QTc

↓ Densidad ósea

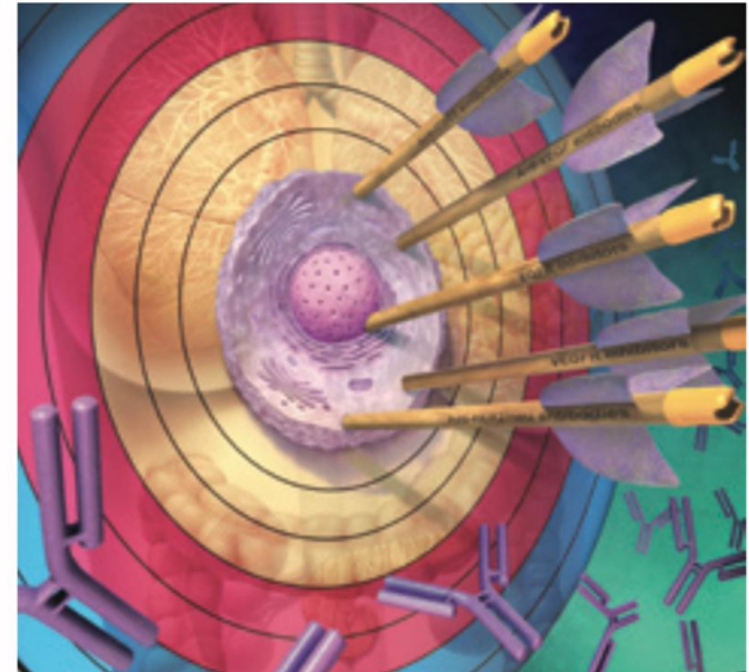
Hiperglicemia

Eventos psiquiátricos

Obstrucción tracto urinario

TERAPIA BLANCO

- Las terapias dirigidas adoptan diversas formas, principalmente como anticuerpos monoclonales o pequeñas moléculas (TKI) que interactúan con una molécula diana específica que tiene una implicación conocida en el crecimiento del cáncer.



**La Quimioterapia convencional esta limitada por efectos tóxicos no específicos, y NO distingue entre células normales y células tumorales.
La terapia dirigida actúa específicamente en las células malignas.**

ANTICUERPOS MONOCLONALES

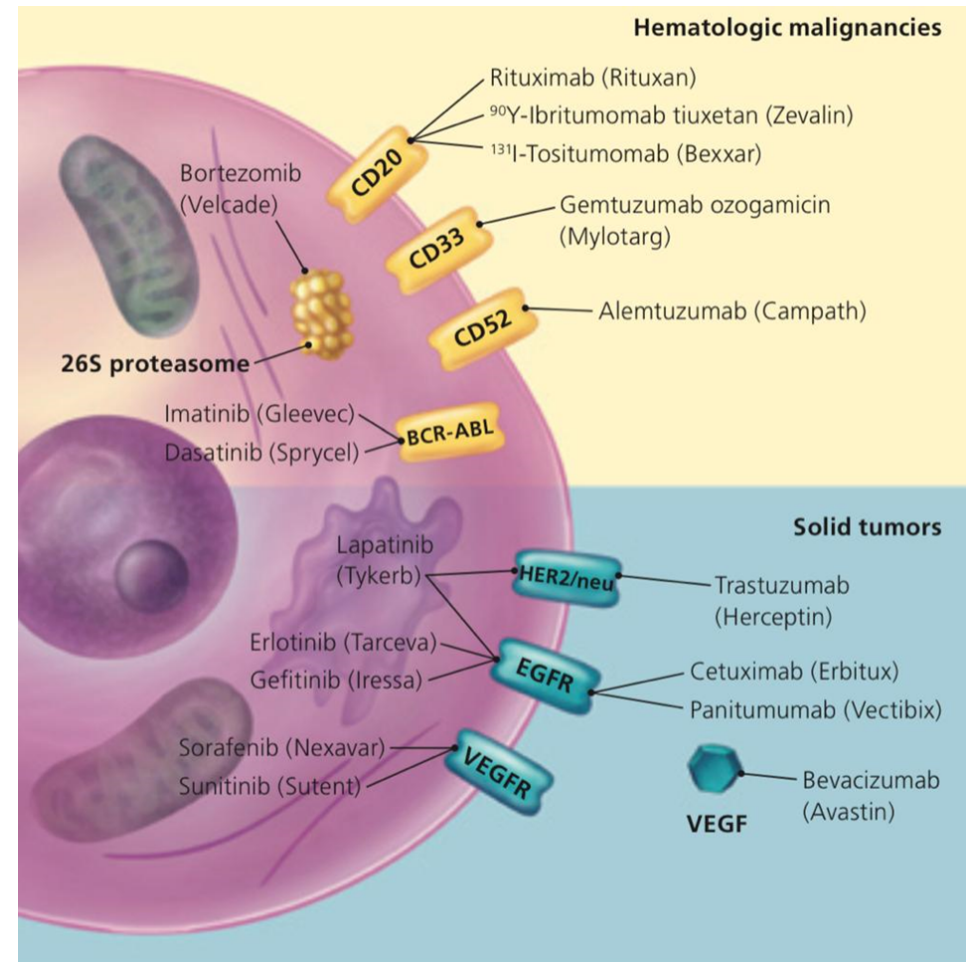
- Promueven la destrucción celular induciendo citotoxicidad en tumores sólidos y neoplasias hematológicas.
- Estos nuevos medicamentos biológicos se pueden agregar a la Quimioterapia y mejorar los resultados oncológicos.



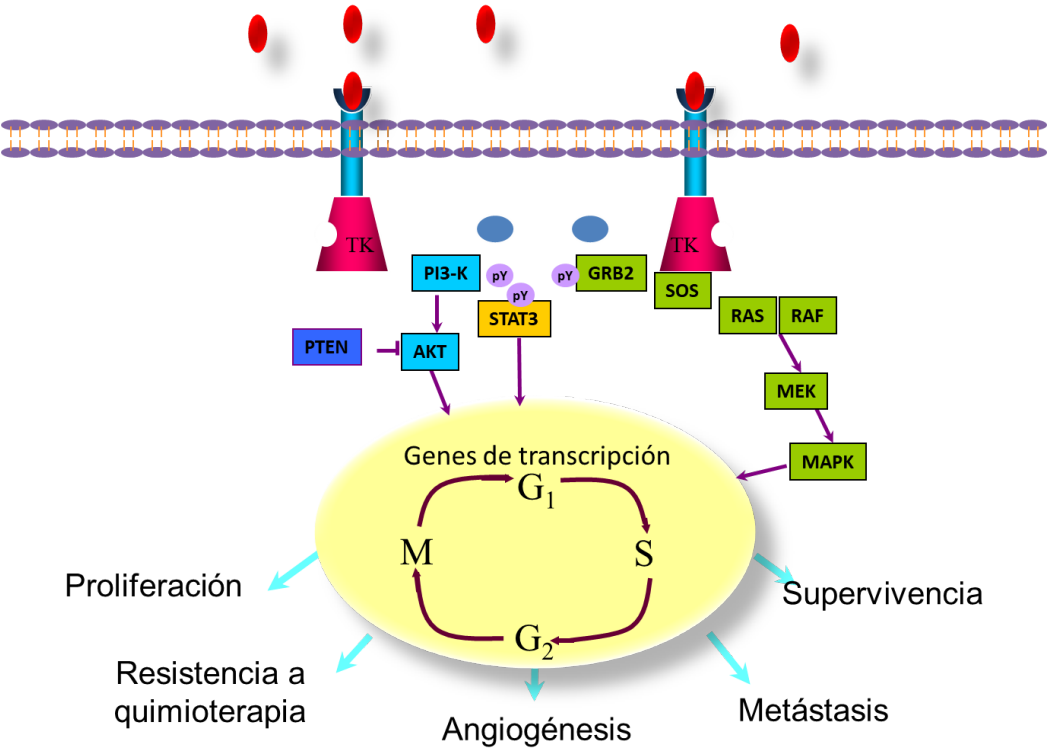
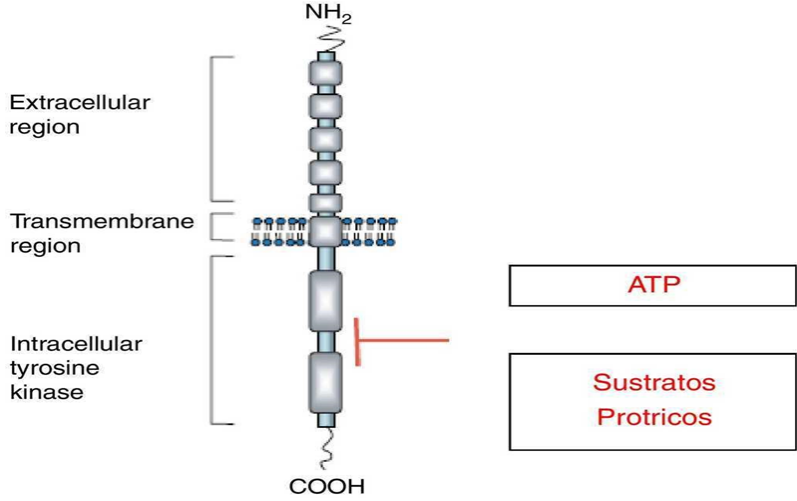
ANTICUERPOS MONOCLONALES

- Inhibidores del factor de crecimiento epidérmico
- Inhibidores de la angiogénesis
- Inhibidores del proteosoma
- Inhibidores del ciclo celular
- Inhibidores de la Cox 2
- Otros

Rituximab (anti CD20)
Trastuzumab (anti-Her2)
Cetuximab (anti EGFR)
Bevacizumab (anti-VEGF)

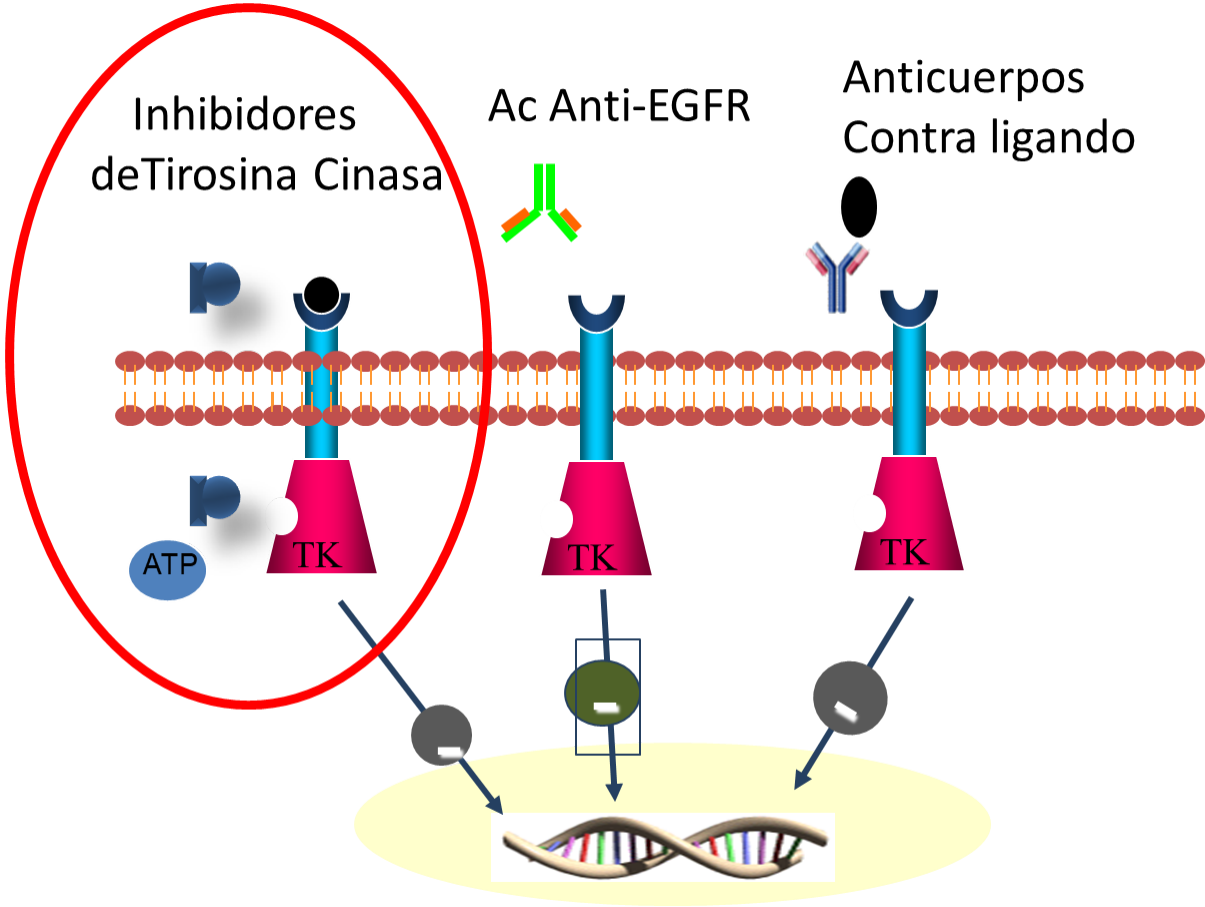


INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA (ITK)

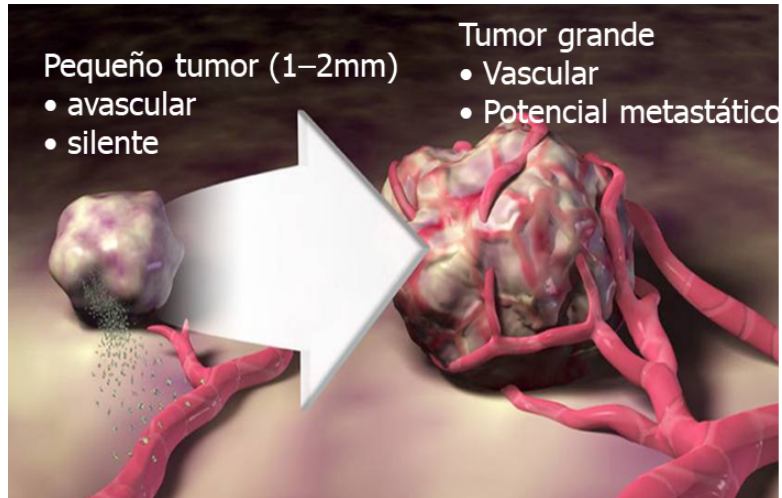


Esta diapositiva explica el MECANISMO POR EL CUAL LA CELULA TUMORAL ADQUIERE INDEPENDENCIA. El ALK pertenece a la familia de receptores transmembrana, el cual posee tres dominios, un dominio extracelular el cual se encarga de hacer contacto con ligandos especificos posee un dominio transmembrana y uno intracitoplasmatico, este ultimo posee un sitio con actividad tirosin kinasa

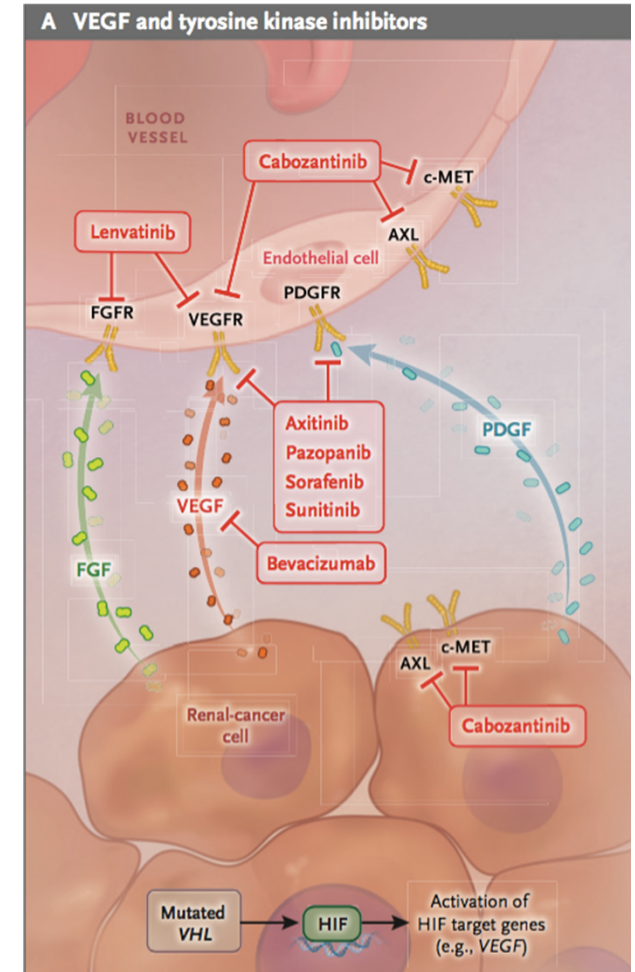
Estrategias para inhibir Receptores TKI



INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA (ITK) Cancer Renal



- Inhibe la proliferación endotelial /neovasos
- Normalización vascular: mayor llegada de la QT
- Regresión vascular



INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA (ITK)

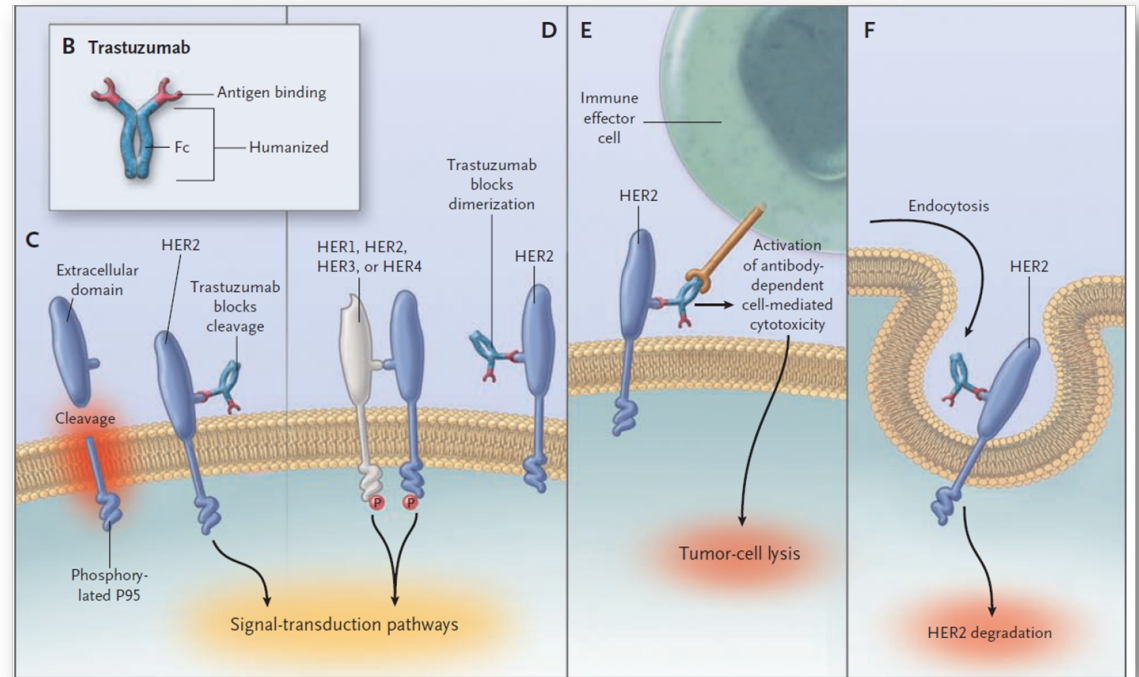
TABLE 25.1
OncoKB Level 1 Genes and Alterations

Gene	Alteration(s)	Cancer Type(s)	Drug(s)
ABL1	BCR-ABL1 fusion	ALL, CML	Imatinib, nilotinib, dasatinib
ALK	Fusions	NSCLC	Crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib
BRAF	V600 mutations	Melanoma	Vemurafenib, dabrafenib, trametinib, dabrafenib + trametinib, cobimetinib + vemurafenib
BRCA1	Inactivating mutations	Ovarian cancer	Rucaparib, niraparib
BRCA2	Inactivating mutations	Ovarian cancer	Rucaparib, niraparib
EGFR	Exon 19 deletions, L858R, G719, S768I, Exon 19 insertions, L861Q/R, E709K, L833V, L747P, A763_Y764insFQEA, E709_T710delinsD, EGFR-KDD	NSCLC	Erlotinib, afatinib, gefitinib

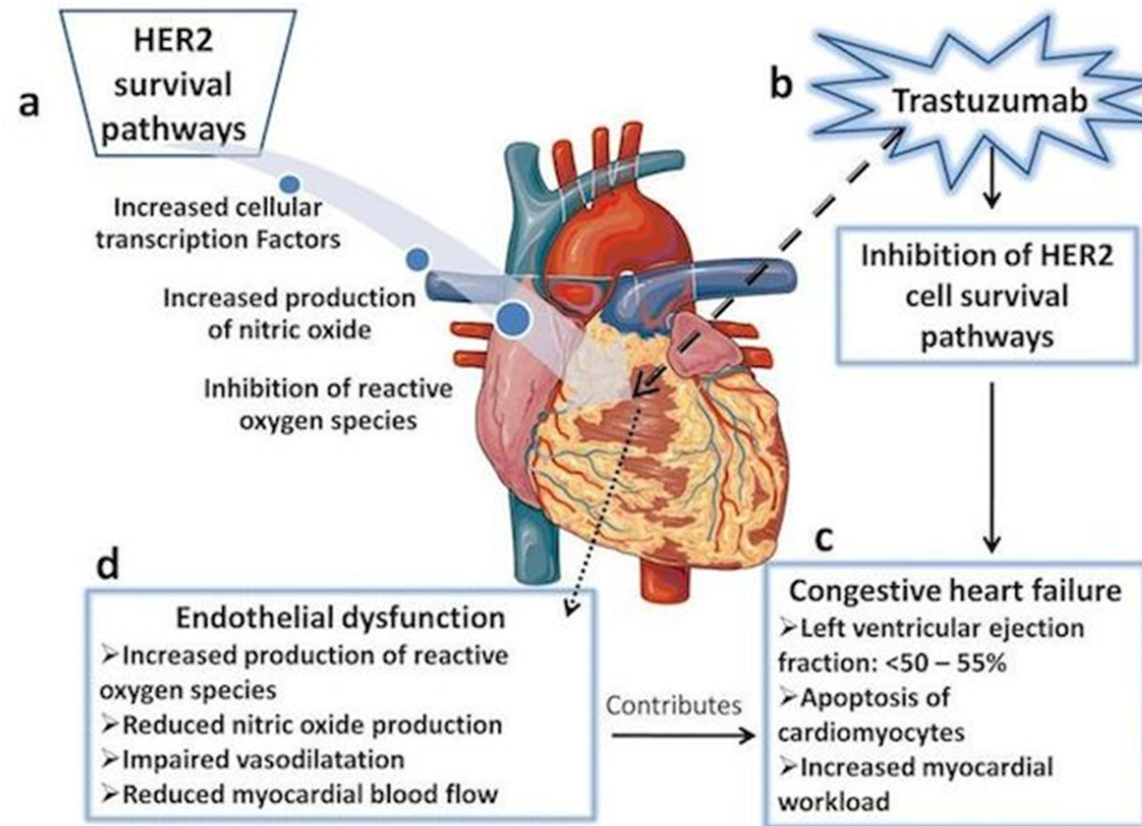
TERAPIA BLANCO EN ALTERACIONES ESPECÍFICAS

- CÁNCER DE MAMA

- Trastuzumab:
- En un anticuerpo monoclonal que se une al Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2)



CARDIOTOXICIDAD por Trastuzumab?



EFFECTOS ADVERSOS



GEFITINIB: Inhibidor de EGFR

EFFECTOS ADVERSOS

- **Dermatológicos**

- Acné: 13-25%
- Piel seca: 13-27%
- Rash: 43-47%, severo 1%
- Alopecia: 1-10%
- Prurito: 18 %
- Dermatitis Exfoliativa: 4-8%
- Seborrea: 6%, severa 1%

½ de los pts

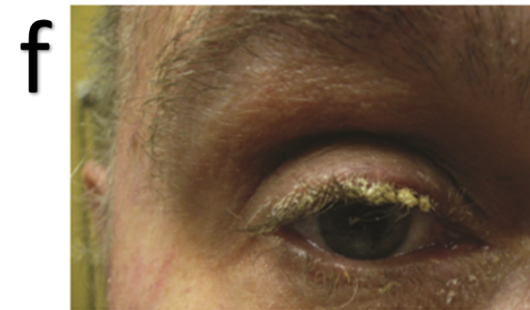
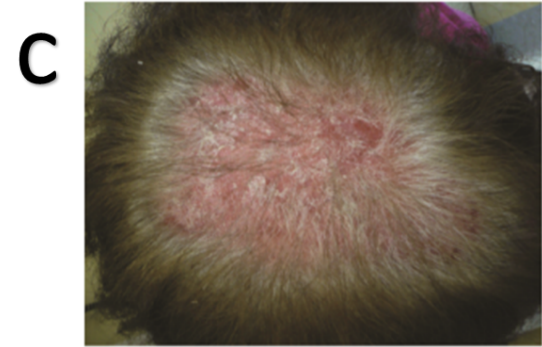
Rash papulopustular (acneiform). The rash is most prominent in areas exposed to UV light, i.e. the face, neck

Lexicon: Fatiga 14 %, Insomnia 15%

Rash: 52%



Dermatotoxicidad por anti-EGFR



Mucositis, estomatitis
y úlceras aftosas

Hiperpigmentación:
1-2 meses de tx



Paroniquia
>6 meses tx

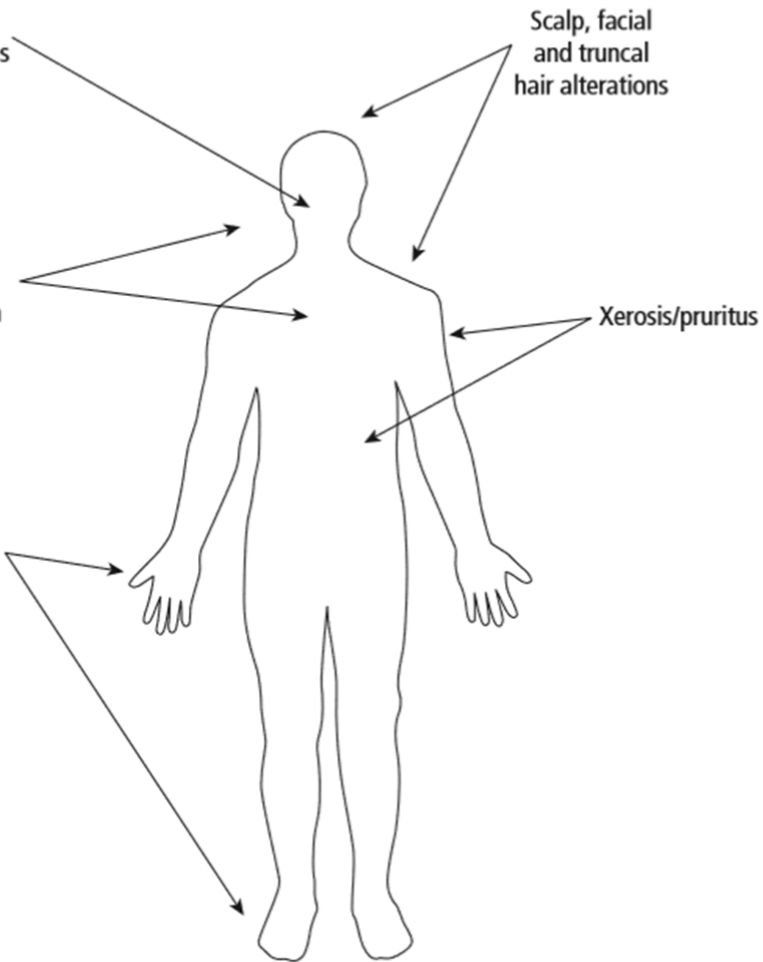
Oropharyngeal
mucosal changes

Scalp, facial
and truncal
hair alterations

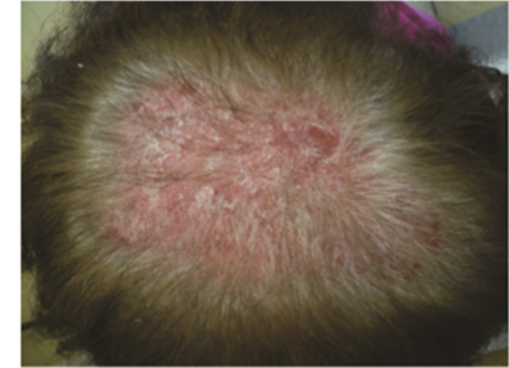
Papulopustular
(acneiform) rash

Xerosis/pruritus

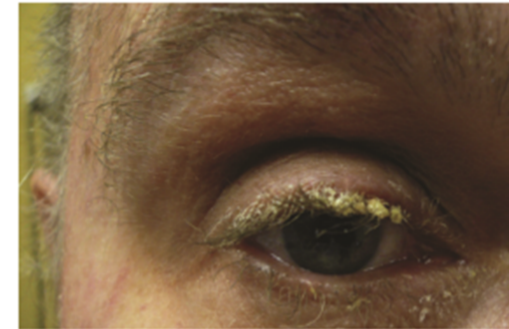
Nail/periungual
alterations



Alopecia
meses de tx



Tricomegalia



GEFITINIB

EFECTOS ADVERSOS

- **Gastrointestinales**

- **Diarrea: 40-48%, severa 1%**
- Náuseas: 13%, severa 1%
- Vómitos: 6-12 %
- Anorexia: 7-9%
- Estomatitis: 8%
- Hepáticas:
 - ALT: 1-13% severa 1.9 %
 - AST:1-11%

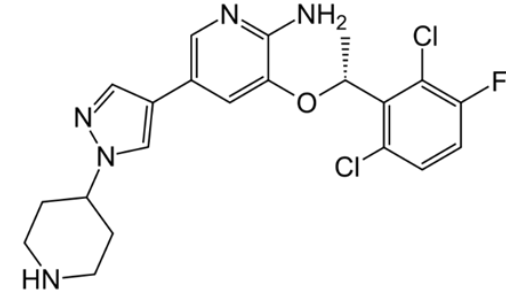
- Musculo esqueléticas
 - Astenia: 6-8% severa 1%
- Hemorragia
 - Hematuria 6%
- Pulmonar
 - Enf. pulmonar intersticial 0.3-2%
- Cardiovascular
 - FA
 - Bloqueo de rama
 - Prolongación QT

SMP

- Lesiones hiperqueratósicas
- 2-4 semanas
- Lesiones “tipo callo”



Crizotinib: Inhibidor ALK



Dermatológicos	Gastrointestinales	Cardiovascular	Hematológicos	Hepático	Neurológico
>10% Rash 9 – 11%	>10% Diarrea 43–60% Náusea 51-55% Vómito 40-47% Estreñimiento 27-42% Hiporexia 19-27% Disgeusia 12-26% Trastornos del esófago 11% 1-10% Dolor abdominal 8% Dispepsia 8% Estomatitis 6%	>10% Edema 28 – 39% Bradicardia 5 –11% 1-10% TEP 6% Prolongación QTc 5% Síncope 3% Dolor torácico 1%	>10% Linfopenia 51% (G3-4 11%) Neutropenia 49% (G3-4 4-12%) <1% Trombocitopenia <1%	10% ↑ ALT 13-76% (G3-4 5-17%) ↑ AST 9-61% (G3-4 2-9%) 1-10% Falla hepática	>10% Fatiga 20 – 27% Mareo 16 – 22% Neuropatía 13-19% 1-10% Cefalea 4% Insomnio 3%



Quito
Av.12 de Octubre 1073 y Roca
Edificio de la Facultad de Comunicación,
Lingüística y Literatura. Primer Piso. Oficina 106.



Teléfono:
(593-2) 299 1592 / (593)09 8 851 2839



Correo:
soportevirtual@puce.edu.ec