Menopausia inducida por tratamientos oncológicos

Cecilia Orbegoso Aguilar

R4 Oncología Médica

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

+mir
Una iniciativa de la SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes

SEOM
Sociedad Española de Oncología Médica

Índice

- Introducción
- Algunos conceptos
- Menopausia precoz inducida por tratamientos.
- Consecuencias sobre la salud
- Conclusiones

Introducción

- 10% de las pacientes diagnosticadas de cáncer son menores de 45 años y 1% menores de 20 años.

- Avances en el diagnóstico y tratamiento aumentan significativamente las tasas de supervivencia.

- La menopausia precoz se acompaña de cambios físicos y emocionales que tienen consecuencias negativas en la calidad de vida y en la salud en general.

Amenorrea

- Ausencia de menstruación de forma permanente, intermitente o temporal.

- Amenorrea inducida por quimioterapia.
  - Al menos 3 meses durante o poco después de la administración de tratamiento adyuvante.

En pacientes que reciben tratamiento adyuvante **la amenorrea no es un indicador de menopausia**

Fallo ovárico precoz (FOP)

- Disfunción ovárica con agotamiento de los folículos primordiales.

- Amenorrea durante al menos 3 meses
- 2 determinaciones de FSH > 40 IU/L y niveles de estradiol (E2) < 10 pg/ml en mujeres menores de 40 años.[1]

1. De Vos M. Lancet 2010

Menopausia

- Cese permanente de la menstruación.
- Pérdida de actividad folicular ovárica.
  - 12 meses de amenorrea espontánea.
- 51 años (40 – 60 años).

FSH elevada, E2 bajo, inhibina B y AMH muy bajas o indetectables.

Criterios de Menopausia NCCN

- Ooforectomía bilateral.
- Mujeres > 60 años
- Mujeres < 60 años con amenorrea durante 12 meses en ausencia de quimioterapia, hormonoterapia o tratamiento supresor ovárico y un perfil hormonal en rango menopausia.
  - Si toman antiestrógenos: perfil hormonal en rango menopáusico.

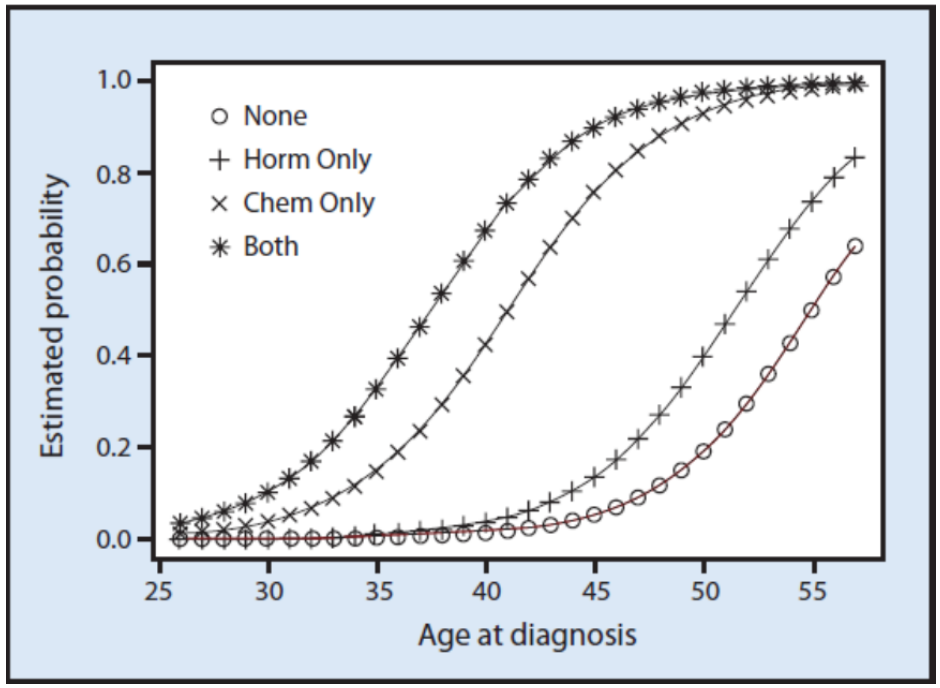
Menopausia precoz inducida por los tratamientos

- Menopausia inducida por los tratamientos: 22-61% de mujeres <40 años y 61-97% de mujeres >40 años.*(Del Mastro et al. 1997).*

- La frecuencia de amenorrea inducida por quimioterapia varia según <u>la edad, el agente citotóxico utilizado y la dosis acumulada</u>

Probabilidad de menopausia durante el primer año después del diagnóstico.

40 años de 5% → 40% en 4 a 8 meses
50 años de 20% → 100% en 2 a 4 meses.



Goodwin PJ et al. J Clin Oncol. 1999

+mir
Una iniciativa de la SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes
SEOM
Sociedad Española de Oncología Médica

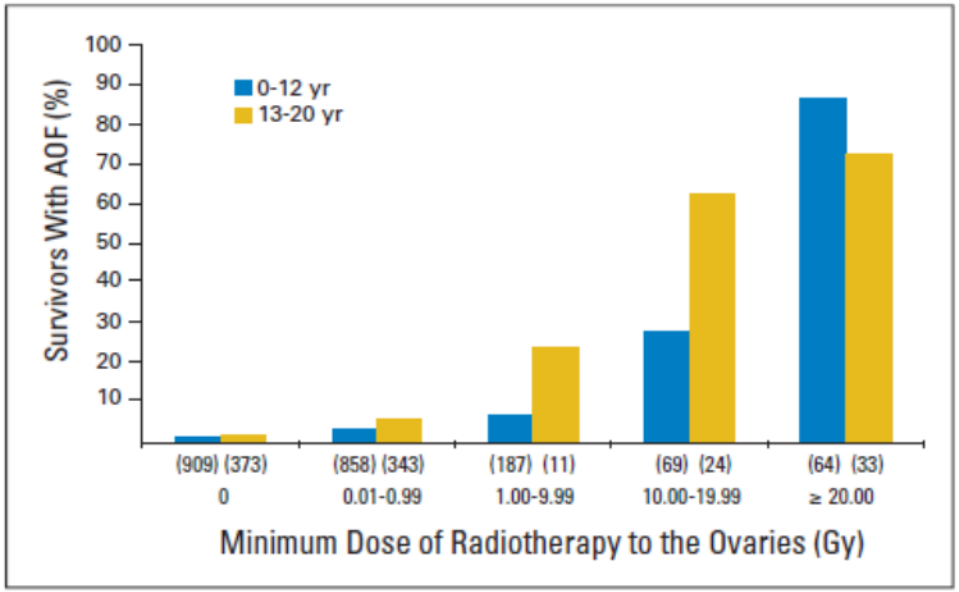
Riesgo estimado de amenorrea permanente tras tratamiento adyuvante en cáncer de mama

Lee et al. 2006

Agente único	Tratamiento combinado
Alto riesgo (>80%) Ciclofosfamida Ifosfamida Clorambucil Melfalan, Busulfan Procarbazina Tiotepa	CMF, FEC y FAC x 6 en mujeres > 40 años Ciclofosfamida: ▪ 5200mg → 40 años ▪ 9300mg → 30 años ▪ 20400mg → 20 años
Riesgo Intermedio Cisplatino Carboplatino Adriamicina Taxanos	CMF, FEC y FAC x 6 en mujeres 30-39 años. AC y EC x 4 en mujeres > 40 años. Esquemas con taxanos.
Bajo Riesgo (< 20%) Bleomicina Dactinomicina Vincristina Vinblastina Metotrexate Mercaptopurina 5-fluoracilo	CMF, FEC y FAC x 6 en mujeres <30 años. AC y EC x 4 en mujeres < 40 años.
No determinado Trastuzumab Lapatinib	

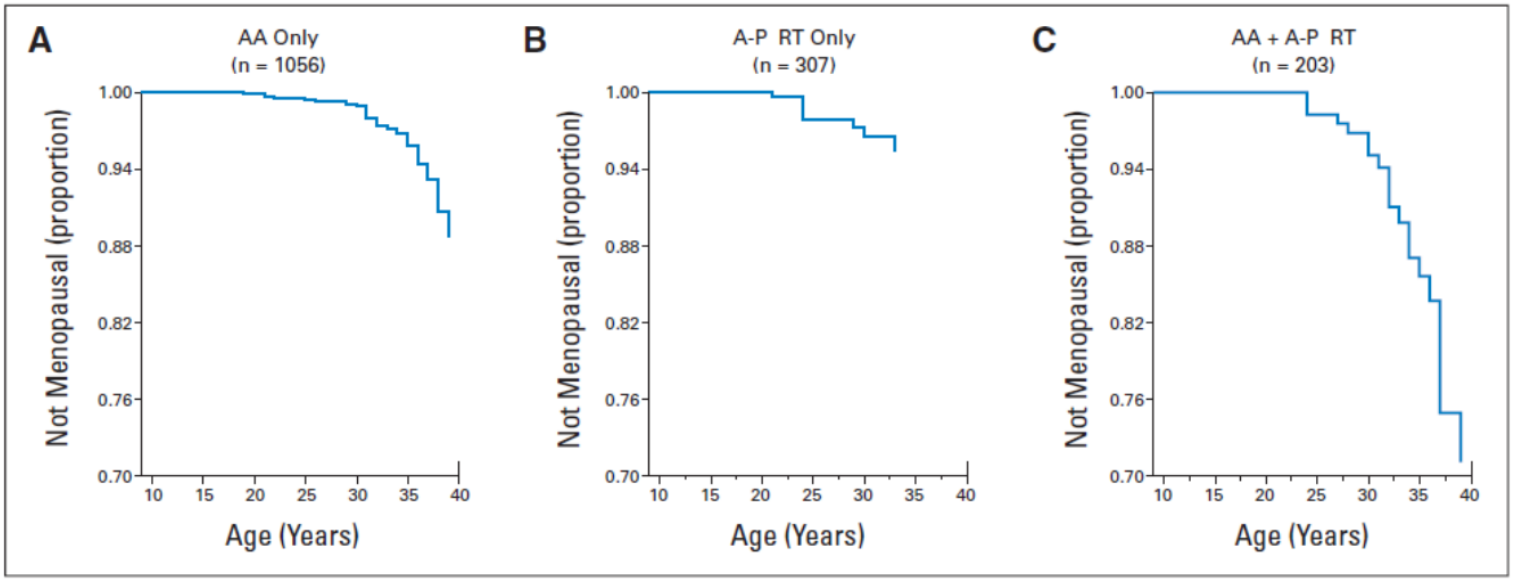
+mir
Una iniciativa de la SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes

SEOM
Sociedad Española de Oncología Médica



Childhood cancer survivor study

- FOP 6.3% (agentes alquilantes, Rt > 10Gy, procarbazina y mayor edad)
- Menopausia prematura: 8% vs 0.8% controles.



Green et al. JCO 2009

+mir
Una iniciativa de la SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes
SEOM
Sociedad Española de Oncología Médica

Efectos sobre la salud

- Síntomas vasomotores
- Ganancia de peso
- Efectos músculo esqueléticos
- Efectos cognitivos
- Efectos sobre la calidad de vida
- Efectos sobre la salud sexual y reproductiva

SÍNTOMAS VASOMOTORES

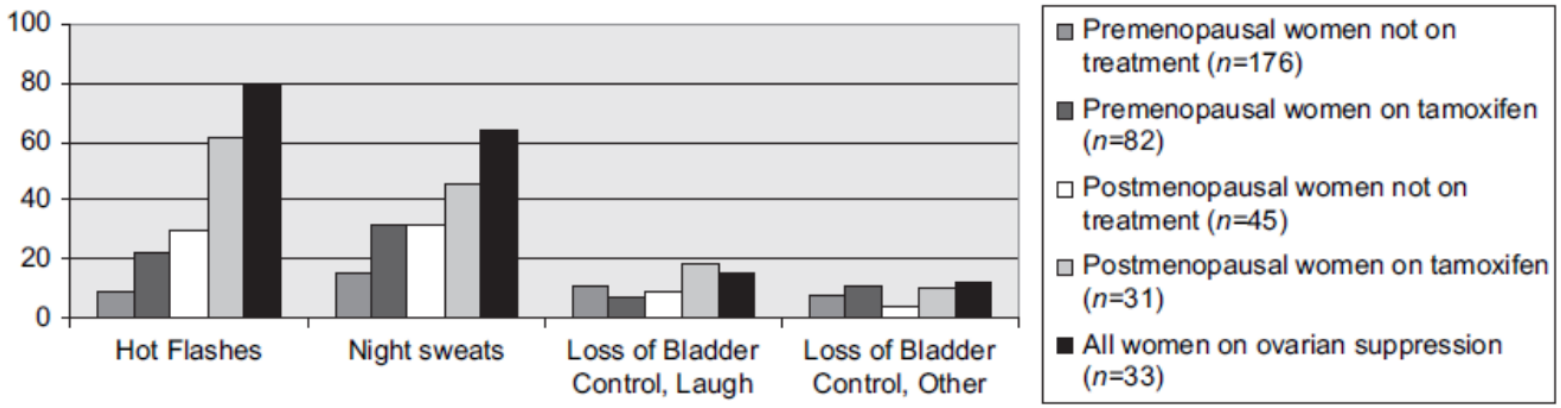
Síntomas menopáusicos en supervivientes jóvenes de cáncer de mama

Leining et al. Annals of Oncology 2006

- Encuesta por internet para mujeres diagnosticadas antes de los 40 años.
- N: 371
- Qt: 89%; TAM: 49%; supresión ovárica: 15%, IA: 4%
- Síntomas vasomotores 46%

La presencia de síntomas se asocia:

- supresión ovárica
- postmenopausia
- ansiedad asociada al diagnóstico
- embarazo tras el diagnóstico
- quimioterapia previa
- percepción de bajos ingresos



Síntomas menopáusicos en mujeres con menopausia inducida por quimioterapia y menopausia natural.

Mar Fan et al, Annals of Oncology 2010

	Patient	Control	*P* value
Assessment 0			
Median FACT-ES score (interquartile range)	58 (50.5–61.5)	NA	
Assessment 1			
Median FACT-ES score (interquartile range)	58 (54–62)	62 (56–65)	0.05
% with moderate/severe hot flashes	51.4	19.3	0.003
Assessment 2			
Median FACT-ES score (interquartile range)	61 (51–62)	62 (57–67)	0.04
% with moderate/severe hot flashes	27.3	10.4	0.002

+mir
Una iniciativa de la SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes

SEOM
Sociedad Española de Oncología Médica

Tratamiento de los síntomas vasomotores

Farmacológico	No farmacológico
► Vitamina E	► Homeopatía
► Clonidina	► Hierbas chinas
► Gabapentina	► Cohos negro (cimicifuga racemosa)
► Inhibidores de la recaptación de serotonina	► Soja
► Bloqueo del ganglio estrellado	► Yoga
	► Modificaciones del comportamiento y estilo de vida.

Opciones terapéuticas para el manejo de sofocos en supervivientes de cáncer de mama.

Bordeleau et al; 2007

Terapias complementarias y alternativas

CAM Therapy/ Reference	No. of Patients	Duration of Active Treatment	Primary End Point	% Reduction Active Agent	% Reduction Placebo	Patient Preference*	*P*
Soy[57]	177	4 wk	>50% Reduction in HF score	35	38	Equal	0.78
Soy[58]	72	12 wk	Menopausal symptom scores	NR	NR	-	0.81
Soy[59]	123	12 wk	Mean HF score	30	40	-	NS
Soy[60]	62	3 mo	Reduction in Kupperman index	16	15	Equal	0.99
Black cohosh[61]	85	60 d	Reduction in mean no. of HF	27	27	-	0.86
Black cohosh[62]	132	4 wk	HF score	20	27	Equal	0.53
Vitamin E[63]	128	4 wk	HF frequency	17	0.04	Equal	0.90

NR = not reported.
*In studies that had a crossover design.

Opciones terapéuticas para el manejo de sofocos en supervivientes de cáncer de mama.

Bordeleau et al; 2007

Tratamientos no hormonales

Agent/ Reference	No. of Patients	Duration of Active Treatment	Primary End Point	% Reduction: Active Agent	% Reduction: Placebo	Treatment Difference, %	Patient Preference*	*P* Versus Baseline
Clonidine[69]	194	8 wk	HF frequency	38	24	14	–	0.006
Transdermal clonidine[70]	110	4 wk	HF frequency	–	–	20	Equal	<0.001
Venlafaxine[71]†	221	4 wk	Median HF score	61	27	34	–	<0.001
Paroxetine[74]‡	151	4 wk	HF composite score	45.6/56.1	13.7/28.8	27–32	Paroxetine	<0.001/0.004
Fluoxetine[75]	81	4 wk	HF score	–	–	24	Fluoxetine	0.02
Sertraline[76]	47	6 wk	50% Reduction in HF frequency	36	27	9	Sertraline	0.70
Gabapentin[85]§	347	8 wk	HF severity score	46	15	31	–	0.007

+mir
Una iniciativa de la SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes

SEOM
Sociedad Española de Oncología Médica

GANANCIA DE PESO

- Mayor en mujeres con menopausia inducida por el tratamiento.
- Aumento de la grasa en tronco y mayor pérdida de masa muscular a dicho nivel.(1)
- Efecto determinante de la calidad de vida. (2,3)
- Predictores clínicos(4): uso de tratamiento adyuvante y desarrollo de menopausia.
  - 84% ganancia de peso (media de 1,6kg)
  - 2,5kg en los que reciben quimioterapia, 1,3kg solo tamoxifeno, 0,6kg ningún tratamiento

1. *Gordon et al. Menopause 2011.*
2. *Leining et al. Ann Oncol 2006.*
3. *Rosenberg SM, et al. Psychooncology 2012.*
4. *Goodwing et al. JCO 1999.*

EFECTOS MUSCULO ESQUELÉTICOS

- Riesgo de pérdida de densidad ósea secundaria a la quimioterapia en pacientes que se matienen premenopáusicas. (1)
- Inhibidores de aromatasa aumentan el riesgo de artralgia, mialgias, pérdida de densidad ósea y fracturas.
- Tamoxifeno tiene efeco protector sobre la densidad mineral ósea en mujeres con FOP. (2)

1. *Shapiro et al. J Clin Oncol 2001.*
2. *Vehmanen et al. J Clin Oncol 2006.*

Recomendaciones

- Identificación precoz de mujeres en riesgo de osteoporosis y fracturas
- Manejo de la osteoporosis
- Actividad física regular disminuye la pérdida de densidad ósea en 1 a 1,6%.
- Aconsejar hábitos saludables (no fumar, no beber, no cafeína)
- Calcio y vitamina D
- Bifosfonatos

EFECTOS CARDIO - VASCULARES

- Tratamientos pueden aumentar a largo plazo la mortalidad cardiovascular de las pacientes.
- Tamoxifeno → aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda 1,5 a 3 veces. (riesgo total es pequeño)
- Declive de estrógenos tiene un impacto negativo en la salud cardiovascular.
  - Ooforectomía bilateral profiláctica, aumento de la mortalidad en quienes no se les administra tratamiento hormonal de reemplazo.

1. *Rocca et al. Lancet 2006.*
2. *Lokkegaard et al. 2006.*
3. *Rivera et al. Menopause 2009.*

EFECTOS COGNITIVOS

- Efectos neuromoduladores y neuroprotectores de los estrógenos.
- Receptores de estrógenos en el hipocampo, amígdala y neocortex.
- Implicado memoria, atención, aprendizaje verbal.
- Efecto de la quimioterapia sobre las habilidades cognitivas.

Jenkins (2006)	Descenso en sus habilidades cognitivas, no significativo.
Hermelink (2007/08)	Efecto favorable de la menopausia inducida por el tratamiento.
Schagen (2006)	No diferencias en la función cognitiva.
Vearncombe (2011)	Sin cambios en la función cognitiva a lo largo del tiempo.

Vearncombe et al, The Clinical Neuropsychologist, 2011
Hermelink et al, Cancer 2008
Vearncombe et al, Menopause 2009
Phillips et al, Journal of the Cancer Institute, 2003
Angelopoulos et al, Endocrine related cancer, 2004

CALIDAD DE VIDA

- Reserva física
- Reserva emocional

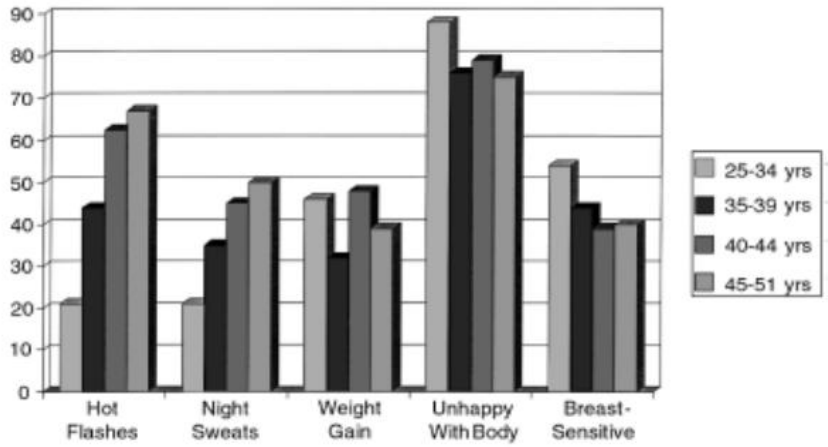
- Variables psicosociales muestran una asociación consistente con el QOL.
  - Ausentismo laboral
  - Problemas de pareja
  - Problemas en la esfera sexual
  - Imagen corporal
  - Estrategias de resilencia

Avis et al. JCO 2008

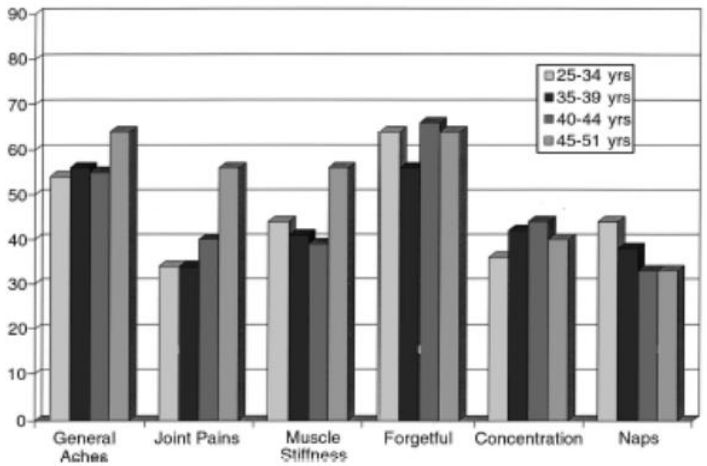
Cáncer de mama en mujeres jóvenes: Efectos tardíos del tratamiento sobre la salud y la reproducción.

Ganz et al. JCO 2003

- 577 mujeres media edad 49,5 años, supervivientes aproximadamente 6 años.
- Efectos negativos sobre la salud mental fue más prevalente en las mujeres más jóvenes (p:.0002).
- Mejores resultados en el QLQ se asocia: mujeres afroamericanas, casadas o en pareja, mujeres con buena función emocional y mental.

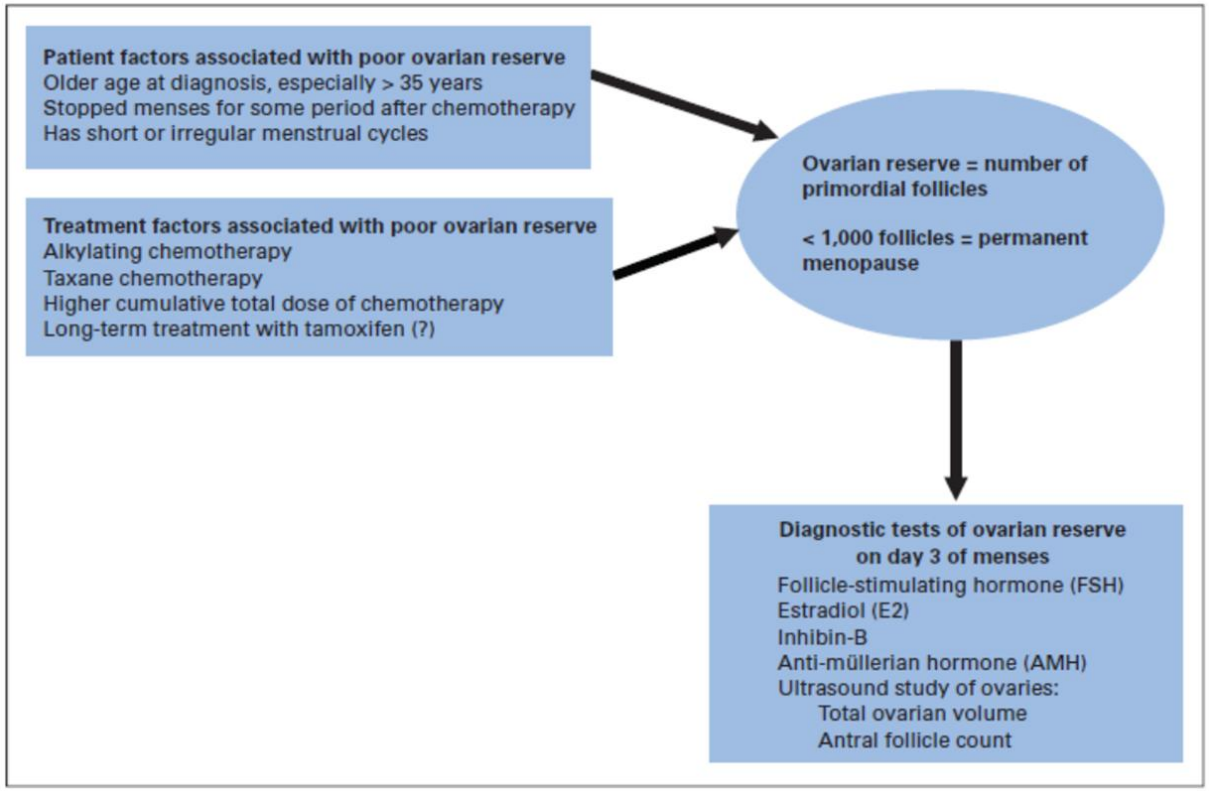


Prevalencia de síntomas vasomotores, ganancia de peso, imagen corporal, sensibilidad mamaria por edad de diagnóstico.



Prevalencia de molestias musculo esqueléticas, síntomas cognitivos e insomnio por edad al diagnóstico

SALUD SEXUAL



- Cambios en la imagen corporal
- Síntomas menopáusicos
- Síntomas derivados de los tratamientos

Schover, JCO 2008

+mir
Una iniciativa de la SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes

SEOM
Sociedad Española de Oncología Médica

Conclusiones

- Menopausia precoz inducida por los tratamientos depende de la edad, agentes citotóxicos, radioterapia abdomino pélvica.
- Amenorrea es diferente a menopausia. Implicaciones en el tratamiento.
- Consecuencias de la menopausia precoz conllevan un detrimento en la calidad de vida y aumenta la morbi-mortalidad.