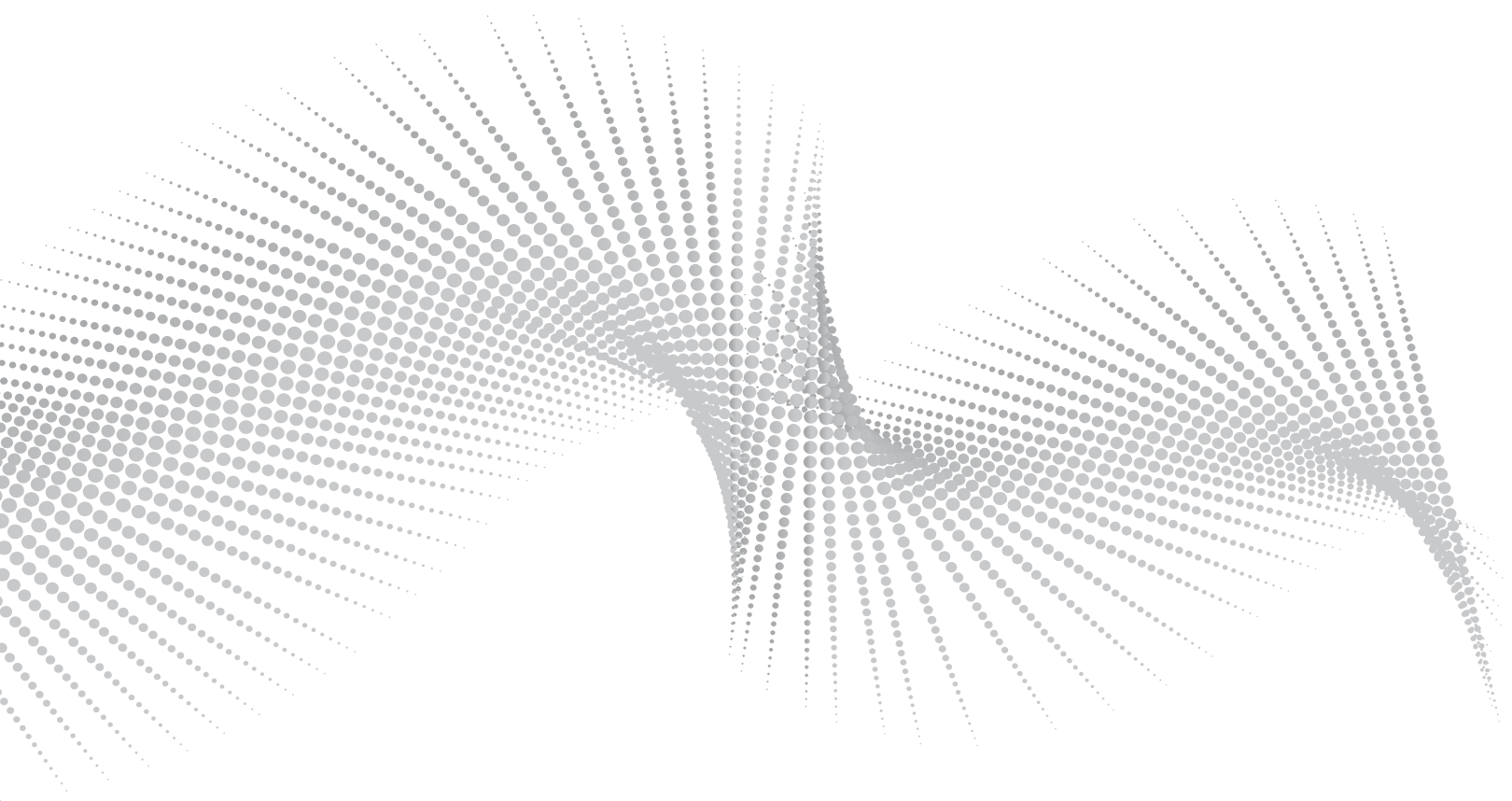


Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer

I^a Parte

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica





SUMARIO

Introducción

Dr. Emilio Alba y Dr. Juan Jesús Cruz

5

1. Supervivientes al cáncer en España: situación actual

Dr. Francisco Barón

7

2. Astenia en los supervivientes: su reconocimiento y tratamiento

Dr. César A. Rodríguez

17

3. Toxicidad gonadal en pacientes con cáncer

Dra. Ana Blasco

27

4. Disfunción sexual y cáncer

Dra. Yolanda Escobar

37

5. Problemas psicológicos y emocionales del superviviente

Dr. Juan A. Virizuela

53

6. Deterioro cognitivo inducido por el tratamiento antineoplásico

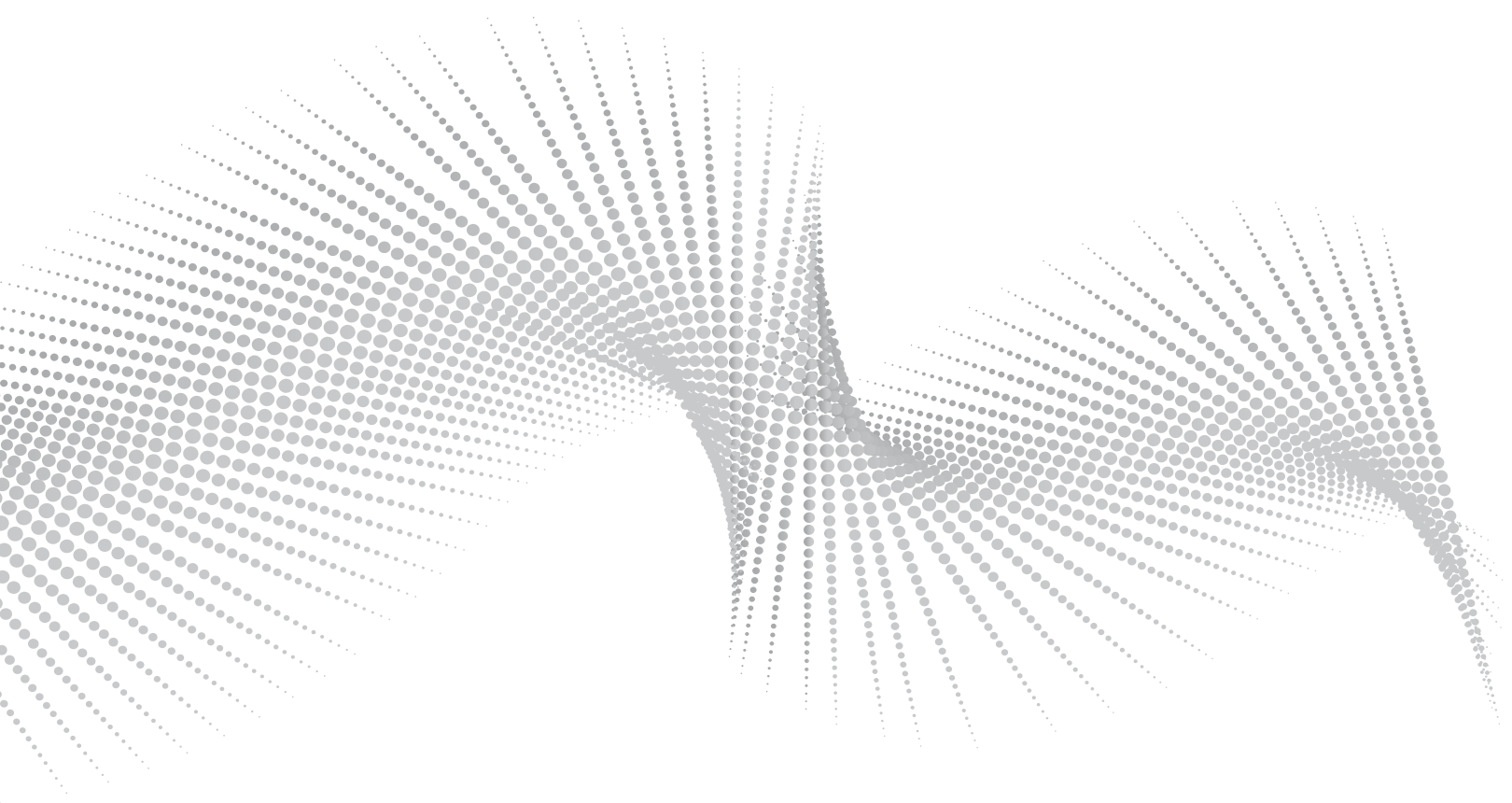
Dr. Jaime Feliú

61

7. Segundas neoplasias en el largo superviviente

Dr. Javier Espinosa

71



Cada año se curan más pacientes con distintos tipos de cáncer y afortunadamente se cuenta con más largos supervivientes (pacientes curados que ya no reciben tratamiento y que al menos ha transcurrido un periodo de cinco años desde el diagnóstico) que requieren un seguimiento especial y coordinado con otras especialidades.

La Sociedad Española de Oncología Médica estima que cada año habrá 100.000 nuevos largos supervivientes con necesidades especiales que hay que definir adecuadamente. Los aspectos físicos, sociales, laborales, psicológicos y emocionales de estos largos supervivientes tienen que estar caracterizados, investigados y tratados por equipos multidisciplinares e interdisciplinares.

Es necesario identificar los problemas de salud específicos de estos pacientes y afrontarlos de forma estructurada. De ahí que SEOM y concretamente la Sección SEOM de Cuidados Continuos lleve tiempo trabajando en su análisis y valoración y haya hecho una recopilación en este monográfico.

Este documento es la antesala del Plan Integral para la Asistencia al largo Superviviente de Cáncer que SEOM está desarrollando y que verá la luz en los próximos meses.

Los problemas de salud relacionados con las secuelas de la enfermedad y con el tratamiento empezarán a ser un importante problema de salud en 2015. Esto requerirá el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y de planes de asistencia para estos pacientes.

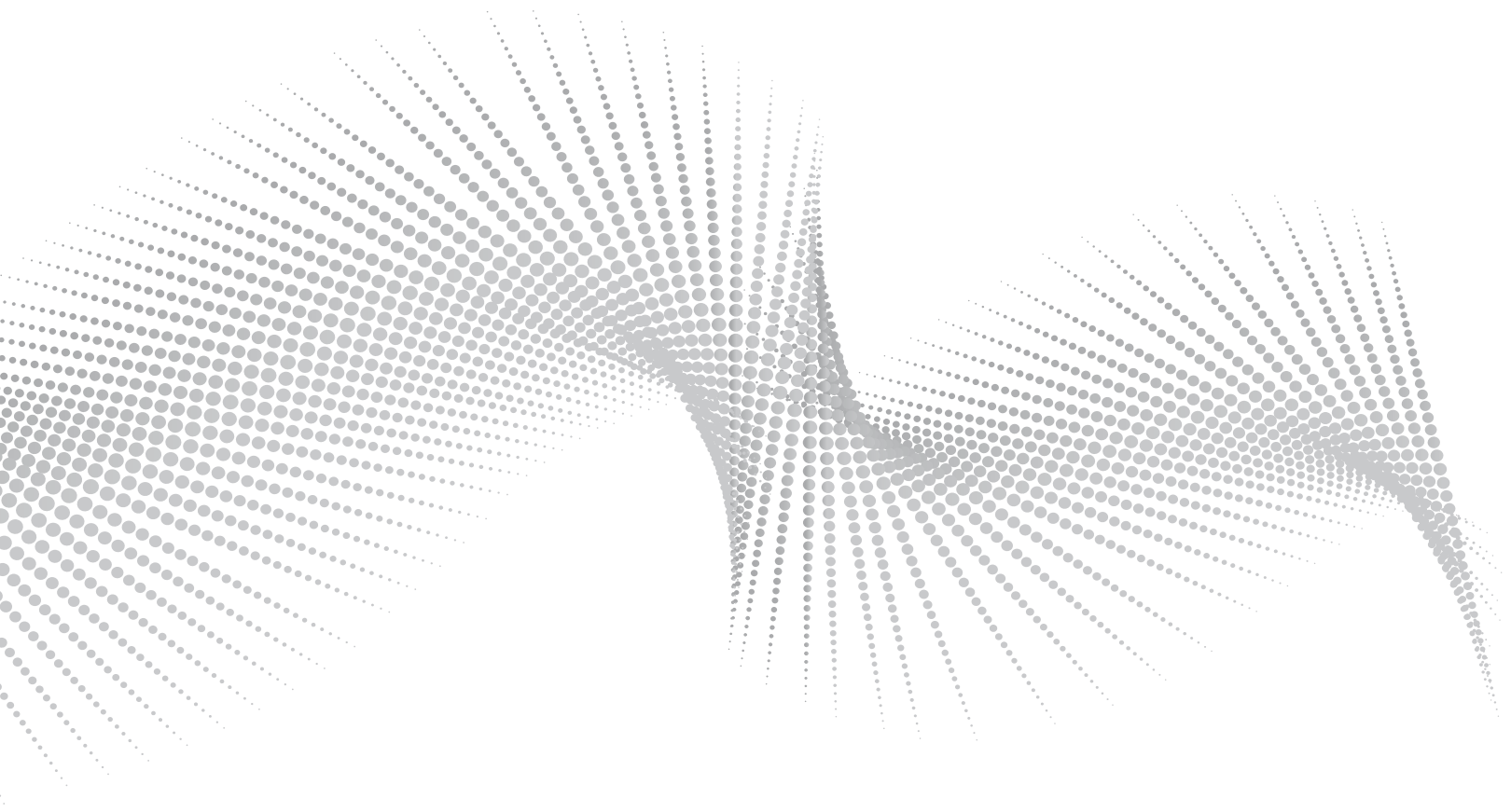
La identificación de patologías asociadas como pueden ser problemas óseos, cognitivos, de memoria, de comprensión, la toxicidad gonadal, la disfunción sexual, etc. es fundamental para organizar la asistencia de los largos supervivientes.

Este documento SEOM recoge en 14 capítulos estos aspectos analizados por oncólogos médicos junto con el punto de vista de un largo superviviente. Agradecemos a todos los autores su dedicación.

Para la Sociedad Española de Oncología Médica y para la Sección SEOM de Cuidados Continuos la organización de la atención a los largos supervivientes es un área prioritaria. Con este documento los especialistas que lo consulten obtendrán una visión amplia de las dificultades que puede tener este colectivo que afortunadamente se va incrementando.

*Dr. Emilio Alba,
Presidente SEOM 2009-2011*

*Dr. Juan Jesús Cruz,
Presidente SEOM 2011-2013*



1. SUPERVIVIENTES AL CÁNCER EN ESPAÑA: SITUACIÓN ACTUAL

Elena Brozos Vazquez, Francis Vazquez Rivera, Juan Cueva Bañuelos, Francisco Javier Barón Duarte.

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

RESUMEN

La población superviviente de cáncer está en crecimiento. El superviviente de cáncer se reconoce como una fase del cuidado del cáncer. Los cuidados de calidad de los supervivientes incluyen vigilancia de la recurrencia y de segundos tumores, intervención en el control de síntomas y de necesidades psicosociales y coordinación del cuidado.

El Plan de Cuidados de Supervivientes es una pieza clave del cuidado de los supervivientes y debería incluir información sobre tipo de cáncer, estadio, terapias recibidas, y complicaciones, secuencia y contenido del seguimiento. Se necesita implantar Planes institucionales.

PALABRAS CLAVE

Atención, Integral, Coordinación, Planes.

SUPERVIVIENTES DE CÁNCER: INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

El abordaje del cáncer ha experimentado cambios significativos en los últimos 25 años consiguiendo supervivencias prolongadas, gracias a la mejora de los tratamientos y cuidados.

Según el Instituto del Cáncer de Estados Unidos: «Cuando se trata del cáncer, supervivencia cubre los problemas físicos, psicosociales y económicos del cáncer, desde el diagnóstico hasta el final de la vida. Se centra en la salud y vida de una persona con cáncer más allá de las fases de diagnóstico y tratamiento. Supervivencia incluye asuntos relacionados con la capacidad de obtener asistencia médica, seguimiento, atención de los efectos tardíos del tratamiento, segundos cánceres primarios y la calidad de vida. Familiares, amigos y cuidadores forman parte también de la experiencia de supervivencia»¹.

Se distingue clásicamente las siguientes etapas en los supervivientes de cáncer²:

- Supervivencia aguda (vivir con cáncer): comienza con el diagnóstico del cáncer e incluye el período de exámenes y tratamiento del cáncer.
- Supervivencia extendida (intermedio; pasar el cáncer): comienza con la remisión de la enfermedad y finalización del tratamiento inicial; esta fase puede incluir el mantenimiento, la consolidación o el seguimiento.
- Supervivencia permanente (a largo plazo; vivir después del cáncer): dependiendo del tipo de cáncer, esta es la fase identificada con la «cura» o con una supervivencia prolongada después de la remisión.

LA IMPORTANCIA CUANTITATIVA DEL PROBLEMA: ESTADÍSTICAS

La mayor evidencia acerca de incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer en el mundo procede del análisis anual de la American Cancer Society (ACS), que compila y analiza datos de cuatro grandes instituciones (SEER-NCI, CDC, NCH y NAACCR).

La supervivencia a 5 años, dependiente de la localización y extensión de la enfermedad, se encuentra en el último informe de ACS en un 65%, y por encima del 70% para cáncer de mama, próstata, colorrectal, melanoma, cérvix, útero, testículo, Hodgkin, vejiga y tiroides³.

En EEUU se estimaron en 10 millones el número de personas supervivientes de cáncer en el año 2004, la mayoría de ellos mayores de 65 años⁴. En EEUU la problemática del superviviente de cáncer se considera de gran interés, existiendo muchas publicaciones y revisiones al respecto⁵.

En Europa disponemos de datos estadísticos equiparables a los americanos, proviniendo los más sólidos de la base de datos EUROCARE, cuyo último volumen publicado es el EUROCARE-4, con datos de supervivencia de hasta 1999, analiza alrededor de 3 millones de casos procedentes de 82 registros europeos de 23 países, entre 1995 y 1999, con seguimiento hasta diciembre de 2003. La supervivencia global fue del 52%, (58% mujeres frente a 46% en hombres), superior al 47% (54% mujeres frente a 40% en hombres) de EUROCARE-3⁶. En otro análisis importante se estiman las supervivencias a 5 y 10 años de los diferentes tumores según el país, apreciándose que en general las supervivencias son mayores en Norte, Centro y Sur de Europa frente al Este, Gran Bretaña e Irlanda.

Globalmente los tumores que presentan supervivencias a 5 y 10 años por encima del 70% son prácticamente los mismos que en EEUU: labio, mama, próstata, melanoma, cérvix, útero, testículo, Hodgkin, y tiroides (pero no colorrectal y vejiga).

Los resultados de España en este análisis a 5 años resultan equiparables a los países que se encuentran en cabeza, y son de 32% para cáncer gástrico; 61% para colorrectal; 12 % pulmón; 83 % mama; 89 % próstata, la mejor de Europa; 74 % riñón, también la mejor; y 52 % linfoma no Hodgkin⁷.

En Europa la supervivencia está mejorando, pero apenas existen publicaciones sobre supervivientes, por lo que cabe una gran mejora en este aspecto⁸. Uno de los pocos países en hacer una estimación fue Gran Bretaña, donde se calcula que actualmente existen 2.002.516 supervivientes de cáncer, el 59% mujeres y el 41% varones; el 36% entre 18 y 64 años y el 63% mayores de 65 años; y por tumores, 27% cáncer de mama, 12% colorrectal, 13% próstata, 3% pulmón y 45% otros⁹.

En España disponemos de publicaciones que aportan datos de supervivencia propios, procedentes de los registros existentes. En la **Tabla 1** se resume las tendencias de incidencia y mortalidad y la situación en relación con otros países de nuestro entorno. Globalmente, la supervivencia a 5 años es mayor en mujeres (52%) que en varones (40%). En los niños, la supervivencia a 5 años supera el 70%, sin que se haya observado un descenso en la incidencia de los tumores infantiles¹⁰. En España se estiman alrededor de 1.500.000 supervivientes y se prevé que existirá un incremento de un 50% para el año 2020¹¹.

LA IMPORTANCIA CUALITATIVA: NECESIDADES, PROBLEMAS Y RETOS DE LOS SUPERVIVIENTES (ARTICULAR UNA ASISTENCIA ORGANIZADA E IMPLEMENTAR LA INVESTIGACIÓN ESPECÍFICA)

La atención de los supervivientes del cáncer es una etapa más del cuidado continuo del paciente oncológico y su implementación supone un reto¹².

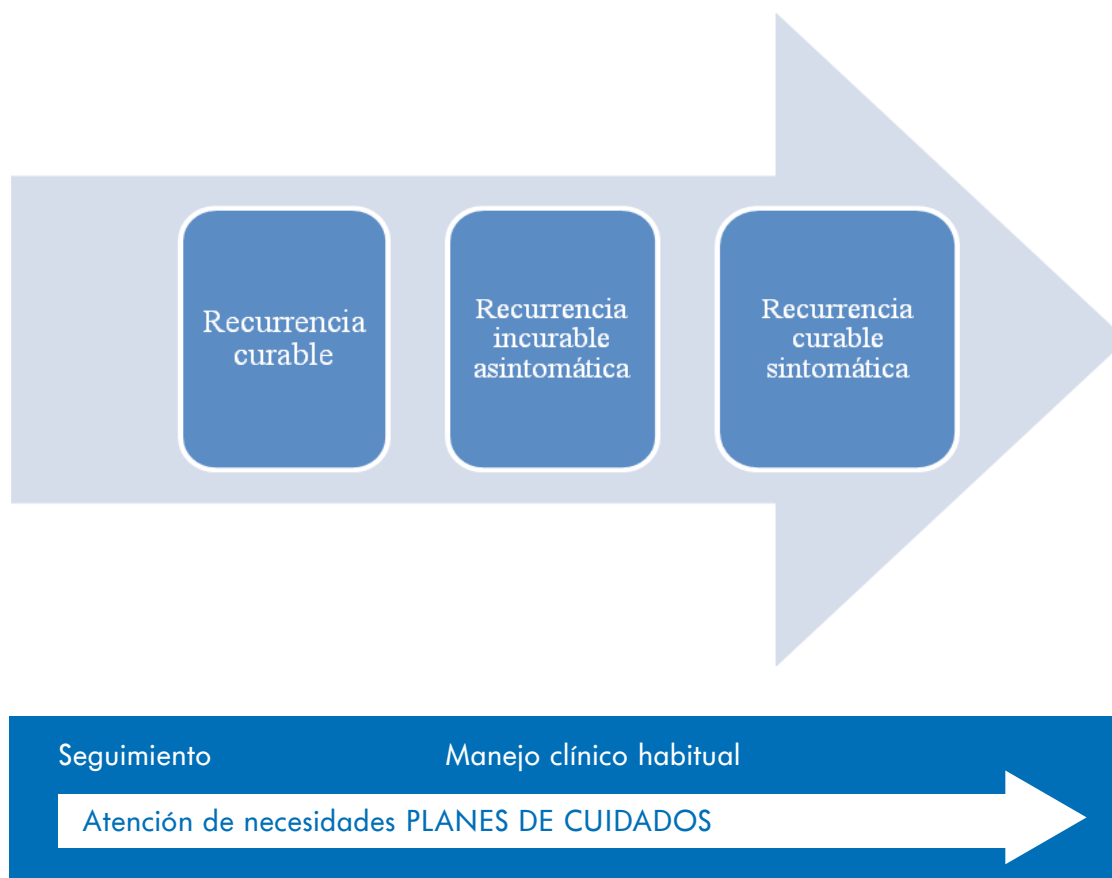
Los dominios específicos en la constelación de problemas del superviviente con cáncer son¹³:

- Seguimiento para detectar recaídas curables.
- Valoración de la susceptibilidad genética para el cáncer en el paciente y familiar para algunos tipos de cáncer.
- Detección de segundas neoplasias primarias.
- Monitorización de complicaciones del tratamiento.
- Prevención y tratamiento precoz de alteraciones del estado psicológico secundarias al cáncer o a su tratamiento.
- Proporcionar soporte psicosocial.

1. Seguimiento tras el tratamiento primario. La principal razón para el seguimiento tras finalizar el tratamiento es detectar recurrencias locales o a distancia siempre que la supervivencia mejore con los tratamientos instaurados entonces frente a su instauración tardía¹⁴.

En muchas situaciones no existe evidencia para la monitorización intensiva de pacientes asintomáticos si la recidiva detectable es incurable generando además trastornos físicos y psicológicos al paciente con alto costo económico y de recursos.

En la **Figura 1** vemos la trayectoria de la enfermedad neoplásica y las actitudes en cada etapa.



2. Valoración de la susceptibilidad genética para el cáncer en el paciente y/o su familia. El proceso de asesoramiento genético se basa en la integración de la historia familiar y personal del paciente informando sobre la probabilidad de presentar una predisposición heredable para tomar decisiones sobre las medidas de prevención y diagnóstico precoz. El proceso de valoración de riesgo puede incluir la realización de un análisis genético¹⁵.

3. Detección de segundas neoplasias. Según algunos autores, los pacientes que padecieron un tumor primario tienen una probabilidad de desarrollar segundos tumores del 8.5%¹⁶.

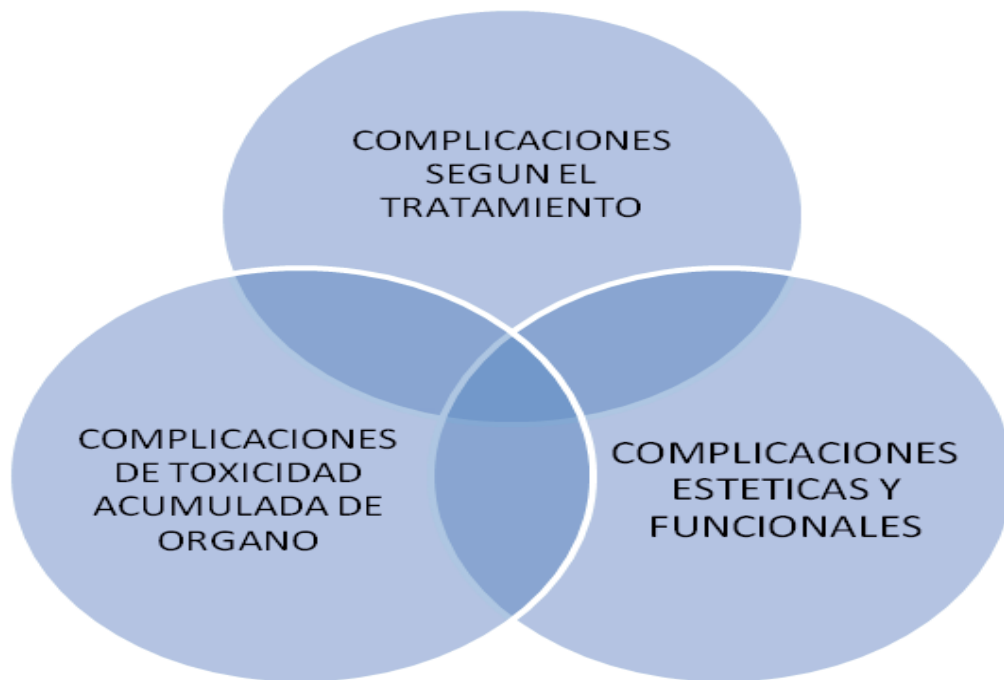
Los tratamientos antineoplásicos inciden en la aparición de segundos tumores. Travis propone unas prioridades de investigación, que incluyen: un registro nacional de supervivientes de cáncer, un sistema coordinado de bioespecímenes, desarrollo de nuevas tecnologías de bioinformática y biomarcadores, diseño de nuevos métodos epidemiológicos y desarrollo de guías basadas en la evidencia¹⁷.

4. Monitorización de complicaciones del tratamiento. Efecto adverso es la lesión o daño no intencional causado por la intervención asistencial, no por la patología de base.

Los tratamientos antineoplásicos (fármacos, radiaciones y cirugía) pueden producir efectos adversos.

En relación al curso temporal se distinguen efectos adversos¹⁴:

- a largo plazo que se presentan durante la administración del tratamiento y persisten tras su finalización.
- tardíos no evidentes durante la administración del tratamiento se manifiestan posteriormente. Los efectos a largo plazo y tardíos pueden afectar a distintos órganos (toxicidad acumulada de órgano) y tejidos generando consecuencias estéticas y funcionales de distinta intensidad y gravedad (**Figura 2**).



Los supervivientes tienen un mayor riesgo de sufrir otros problemas de salud como consecuencia del tratamiento del cáncer como: obesidad, insuficiencia cardíaca, osteoporosis, hipertensión arterial, endocrinopatías y alteraciones cognitivas.

5. Prevención y tratamiento precoz de alteraciones del estado psicológico secundarias al cáncer o a sus tratamientos. Aunque poco valoradas, las alteraciones psicosociales requieren prevención y tratamiento precoz con sistemas que proporcionen soporte psicosocial y que faciliten la reinserción laboral.

En este ámbito es pionero el análisis y propuestas de Holland¹⁸ que establece tres grupos de pacientes según el tipo de angustia o distress psicosocial:

- Supervivientes con secuelas físicas, en ocasiones con consecuencias también psicológicas.
- Supervivientes con secuelas psicológicas y alteraciones psiquiátricas que interfieren con su funcionalidad y calidad de vida.
- Supervivientes con subsíndromes en los que no se han identificado problemas físicos o psicológicos, pero presentan en ocasiones incapacidad para integrar la experiencia del cáncer y sus consecuencias en su vida normal.

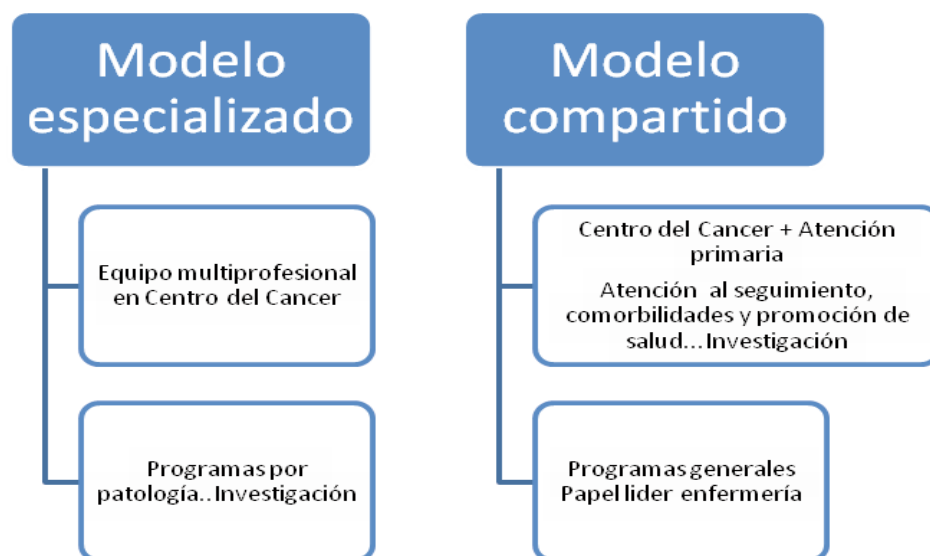
MODELOS DE ATENCIÓN, EXPERIENCIAS INTERNACIONALES Y EN ESPAÑA

Las sociedades americanas y europeas de oncología establecen un consenso sobre los cuidados de calidad en paciente con cáncer. Una de sus recomendaciones es los programas de cuidados de supervivientes que deben plantearse como modelos de atención a pacientes crónicos¹⁹.

La etapa de superviviente tras el tratamiento primario puede suponer un momento de enseñanza y oportunidad para recuperar la salud y estilos de vida saludables en relación a problemas de salud no oncológicos²⁰.

Los pacientes seguidos exclusivamente por el equipo de atención primaria (EAP) tienen menos posibilidades de ajustarse al plan de seguimiento del cáncer recomendable, mientras que los seguidos exclusivamente por el servicio de oncología tienen menos posibilidades de recibir buenos cuidados no oncológicos. Los seguidos por ambos equipos de modo compartido son los que más posibilidades tienen de recibir una atención adecuada²¹.

Se pueden agrupar los modelos de programa de supervivientes en (**Figura 3**) Modelos de planes de supervivientes:



En Centro del Cáncer (C.C)

- 1-1: Programas basados en el tipo de neoplasia.
- 1-2: Programas basados en el tipo de tratamiento.
- 1-3: Programas integrales.

En EAP desarrollados por médicos de familia, internistas, pediatras.

Compartido:

- 3-1: Sin transición o simultáneo: valoración periódica en el C.C y de modo compartido por el E. A. P (enfermedades intercurrentes, promoción de la salud, manejo de comorbilidades).
- 3-2: Con transición o secuencial: seguimiento inicial en el C .C y tras un tiempo se transfiere al E.A.P, manteniendo contactos periódicos con el C.C.

La experiencia de modelo compartido del Cancer Survivorship Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York promueve una atención y cuidados compartidos entre el C.C y E.A.P con responsabilidades definidas y secuenciales. Así, en los primeros años con mayor riesgo de recurrencia y secuelas de los tratamientos la mayor responsabilidad es del C.C y posteriormente la mayor responsabilidad e intensidad de cuidados se desplaza a E.A.P al predominar problemas de salud no oncológico, cambios en estilo de vida y disminuir el riesgo de recurrencia. En todos los casos los proveedores de los cuidados y educación son los profesionales de enfermería oncológica que además desarrollan un papel de enlace entre los dos niveles asistenciales.

Eva Grunfeld aleatoriza el seguimiento de 948 pacientes con cáncer de mama precoz tras finalizar el tratamiento primario entre el oncólogo y el médico de familia, con un protocolo común de seguimiento no intensivo. No se evidencian diferencias en la detección de recidivas ni en los efectos adversos entre los dos grupos²².

La experiencia canadiense de Manitoba confirma la factibilidad y eficacia del modelo compartido a través de la Uniting Primary Care and Oncology (UPCON) Network of Cancer Care. La Red UPCON comenzó como una colaboración entre 12 clínicas de medicina familiar de Winnipeg (E.A.P) y el Centro del Cáncer Manitoba (CCMB) y se dedica a promover y apoyar el cuidado compartido de los pacientes con cáncer.

Utilizando una estrategia de tecnología y educación, UPCON da apoyo a alrededor de 80 médicos de familia y más de 50 proveedores de atención primaria de salud para facilitar la comunicación de los pacientes con los especialistas del C.C. Los resultados de la evaluación del programa implantado en el año 2004 demuestran una mejor coordinación y resultados de salud en la atención del superviviente de cáncer y son estándar de salud del gobierno canadiense²³.

En el Reino Unido se crea la National Cancer Survivorship Initiative-NCSI. (Iniciativa nacional de Supervivientes de cáncer) que tras las fases de desarrollo, pilotaje y evaluación en los años 2011 y 2012 realizará la implantación de un modelo de cuidados compartido con Atención Primaria y un programa de investigación de supervivientes²⁴.

En España se inician experiencias en la coordinación del especialista del cáncer y el EAP. Así existe la consulta oncológica extrahospitalaria dentro de los centros de especialidades del Departamento 9 de la Comunidad Valenciana. En esta experiencia el 48% de pacientes de este dispositivo son supervivientes en seguimiento²⁵.

Recientemente el estudio "Después del cáncer: experiencias y necesidades de personas que han superado la enfermedad y de sus familiares" realizado por la Fundación Josep Laporte dentro del marco del Aula Cáncer de la Universidad de los Pacientes pone de manifiesto la importancia de atender las necesidades del cuidador principal y del paciente, hace recomendaciones emanadas de los pacientes y expertos y destaca el importante papel de las asociaciones de afectados en el apoyo a los largos supervivientes²⁶.

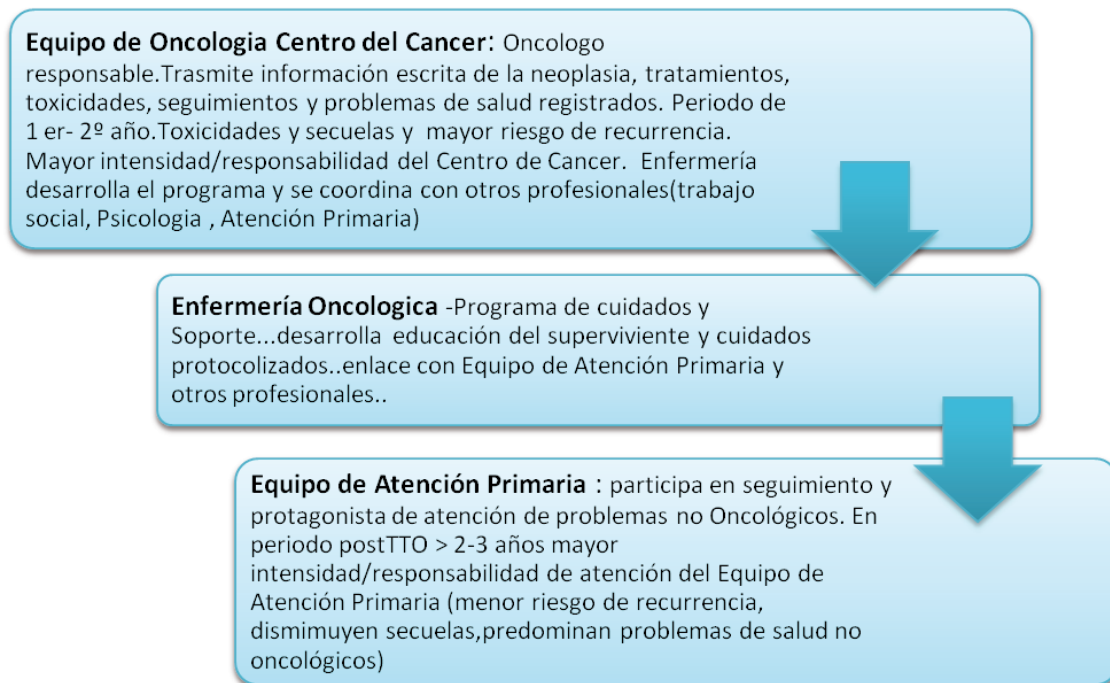
Ningún Plan Autonómico de Cáncer ni la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud propone planes específicos de supervivientes. Solo algunos hacen referencias aisladas a la rehabilitación y propuestas de experiencias piloto de oncólogos en E.A.P. La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud trabaja en la actualidad para identificar los recursos de las comunidades autónomas y analizar su grado de implicación en el caso concreto de los largos supervivientes.

ELEMENTOS DE UN PLAN DE SUPERVIVIENTES

Wendy Landier recomienda que los planes de cuidados de supervivientes contengan ²⁰:

- Rehabilitación. Optimizar el potencial de salud del superviviente.
- Vigilancia de la recidiva. Detección precoz de la recurrencia.
- Intervención precoz sobre las complicaciones relacionadas con el cáncer y su tratamiento.
- Promoción de la salud. Reducción del riesgo de desarrollo de comorbilidades o segundas neoplasias.
- Evaluación e intervención por las consecuencias socioeconómicas del cáncer y su tratamiento. Normalización del acceso al trabajo, escuela y seguros.
- Coordinación con Atención Primaria. Compartir información, circuitos de derivación y protocolos.

Figura 4. Modelo compartido de responsabilidad secuencial



CONCLUSIONES

Los supervivientes de cáncer suponen un problema cuantitativo y cualitativo prioritario y son una etapa más del cuidado continuo del cáncer. Suponen un reto y una oportunidad para que la oncología recupere el liderazgo en el cuidado integral del paciente oncológico.

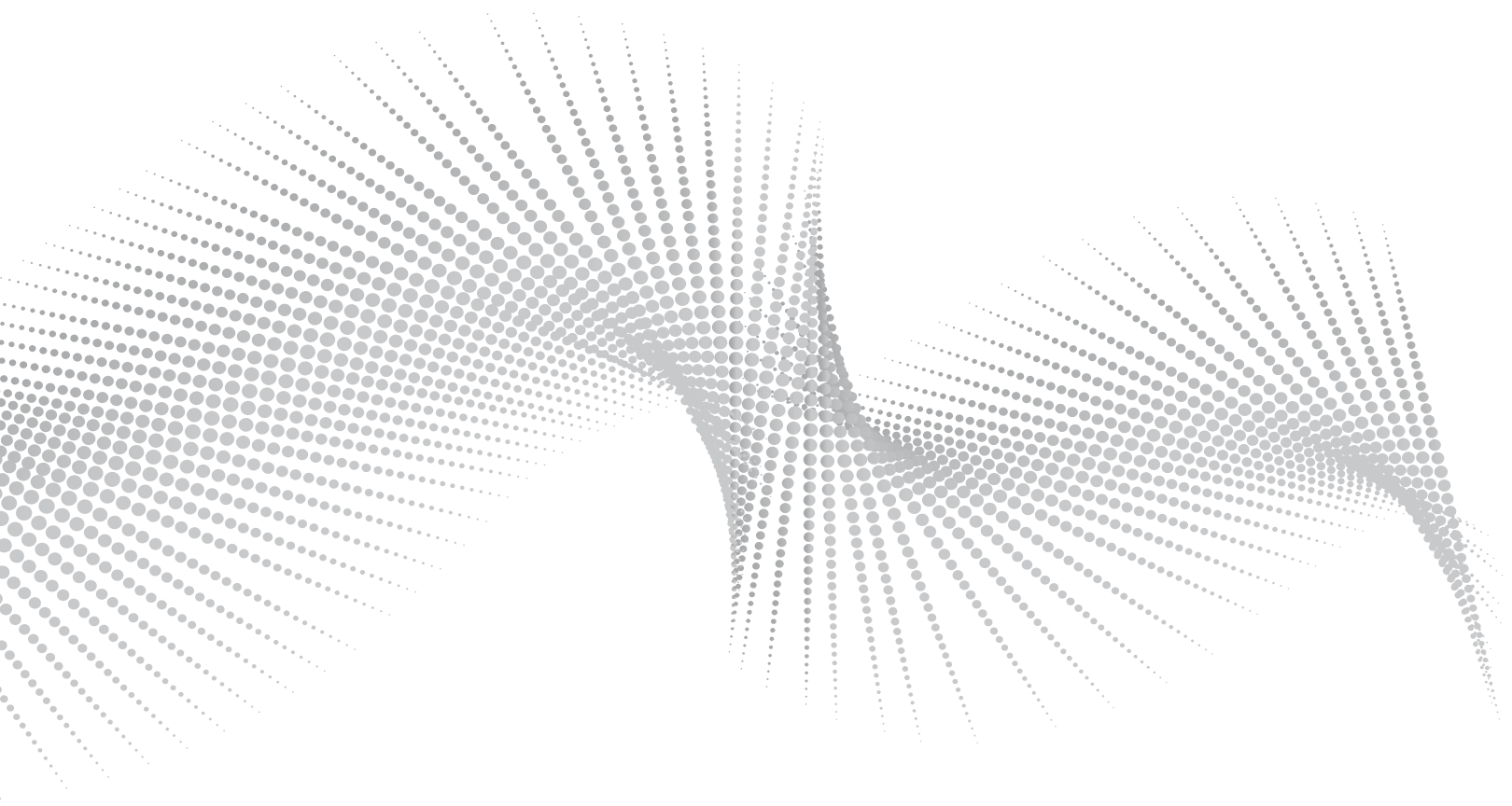
No existen programas ni guías ni propuestas institucionales de Planes de Supervivientes en España.

Tabla 1. Resumen tendencias de incidencia y mortalidad en España en los últimos 30 años y situación en relación con otros países de nuestro entorno. (Cabanés 1). Nota: ascensos o descensos de mortalidad se refieren a porcentajes anuales.

Tumor	Tendencia en últimos 26 años	Situación en relación a Europa
HOMBRES		
Pulmón incidencia mortalidad	mantenida ▼ 0.7% desde 1994	intermedia intermedia
Colorrectal incidencia mortalidad	aumenta ▲ 0.5% desde 2001	intermedia intermedia
Próstata incidencia mortalidad	aumenta ▼ 3.6% desde 1998	intermedia intermedia
Vejiga incidencia mortalidad	aumenta estable	de las más altas de las más altas
Estómago incidencia mortalidad	desciende ▼ 3.7% desde 1997	intermedia intermedia
MUJERES		
Mama incidencia mortalidad	aumenta ▼ 2.3% desde 1993	intermedia la más baja de UE
Colorrectal incidencia mortalidad	aumenta ▼ 1.2% desde 1995	de las más bajas de las más bajas
Pulmón incidencia mortalidad	aumenta ▲ 4.1% desde 1996	intermedia de las más bajas
Páncreas incidencia mortalidad	▲ 1.3% desde 1997	
Estómago incidencia mortalidad	desciende ▼ 3.8% desde 1986	intermedia intermedia/baja

BIBLIOGRAFIA

1. US National Institute of Health /www.cancer.gov
2. Mullan F. Seasons of survival: reflections of a physician with cancer. *New England Journal of Medicine*. 1985; 313:270-273.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin* 2010, 60: 277-300.
4. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. Posted to the SEER website 2007, http://seer.cancer.gov/est/1975_2004.
5. Coughlin SS. Surviving cancer or other serious illness: a review of individual and community resources. *Ca Cancer J Clin* 2007, 58: 60-64.
6. Sant M, Allemani C, Santaquilani M et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009, 45: 931-991.
7. Brenner H, Francisci S, De Angelis R et al. Long term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. *Eur J Cancer* 2009, 45: 1028-1041.
8. Khan NF, Ward A, Watson E et al. Long-term survivors of adult cancers and uptake of primary health services: a systematic review. *Eur J Cancer* 2008, 44: 195-204.
9. DH, Macmillan Cancer Support & NHS Improvement. The National Cancer Survivorship Initiative Vision, January 2010, www.dh.gov.uk/publications.
10. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Annals of Oncology* 2010, 21 (S 3): iii14-iii20.
11. Eurostat 2010, http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/data_public_health.
12. Julia H. Rowland, Maria Hewitt, Patricia A. Ganz. Cancer Survivorship: A New Challenge in Delivering Quality Cancer Care. *Journal of Clinical Oncology*, 5101-5104, 2006
13. Herman Kattlove, ; Rodger J. Winn .Ongoing Care of Patients After Primary Treatment for Their Cancer. *CA Cancer J Clin* 2003;54:172-196
14. Craig C. Earle. Quality of Care. In: Michael Feuerstein Ed. *Handbook of Cancer Survivorship*. New York, NY, Springer, 2006, p 23-34
15. Cummings S. The genetic testing process: How much counseling is needed? *J Clin Oncol* 2000; 18 (21) Suppl: 60-64
16. Dong C, Hemmink I K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int J Cancer*. 2001 Jul 15;93(2):155-61.
17. Travis LB, Rabkin C. et al. Cancer Survivorship Genetic Susceptibility and Second Primary Cancers: Research Strategies and Recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006: 15-25.
18. Holland and Reznik. Pathways for Psychosocial Care of Cancer Survivors. *Cancer* 2005 ; 104:2624-37
19. ASCO-ESMO Consensus Statement on quality cancer care. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 3498-3499
20. Wendy Landier, Survivorship Care: Essential Components and Models of Delivery *Oncology Nurse* 2009 : 23 No. 4
21. Models for Delivering Survivorship Care. Kevin C. Oeffinger and Mary S. McCabe. *J Clin Oncol* 24:5117-5124. 2006
22. Eva Grunfeld et.al. Randomized Trial of Long-Term Follow-Up for Early-Stage Breast Cancer: A Comparison of Family Physician Versus Specialist Care. *J Clin Oncol* 2006: 24:848-855.
23. Jeffrey Sisler and Pat McCormack. Bridging the gap between primary care and the cancer system. The UPCON Network of CancerCare Manitoba. *Can Fam Physician* 2009;55:273-8
24. www.ncsi.org.uk
25. Carlos Camps, Vega Iranzo, Cristina Caballero et. al Oncology outside hospital: a new experience for the benefit of longer survivors. *Clin Transl Oncol* (2011) 13:249-253
26. <http://www.universidadpacientes.org/cancer/>
27. Elizabeth Moe(Minnesota Department of Health Minnesota Cancer Alliance) & Anna Ourada (American Cancer Society Minnesota Cancer Alliance)



2. ASTENIA EN LOS SUPERVIVIENTES: SU RECONOCIMIENTO Y TRATAMIENTO

César A. Rodríguez Sánchez¹, Maribel Ruiz Martín²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca.

²Sección de Oncología Médica. Hospital Río Carrión. Palencia.

RESUMEN

La astenia relacionada con el cáncer constituye uno de los problemas más frecuentes y con mayor repercusión sobre la calidad de vida en los pacientes oncológicos, y a menudo persiste durante meses o años después de finalizado el tratamiento. Su etiología y fisiopatología son complejas y en la mayoría de los casos no bien conocidas, existiendo múltiples interacciones con otras entidades clínicas relacionadas con el cáncer. Con el fin de facilitar la detección y evaluación periódica de la astenia en el paciente oncológico dentro de la práctica clínica habitual, se han desarrollado una serie de herramientas que pueden agruparse en dos tipos: unidimensionales y multidimensionales. En cuanto al abordaje terapéutico, debe ser individualizado, incluyendo el tratamiento de los factores contribuyentes, la educación del paciente, el establecimiento de medidas generales, la administración de fármacos y las intervenciones no farmacológicas, entre las que destaca el ejercicio físico.

PALABRAS CLAVE

Astenia, Cáncer, Supervivientes, Ejercicio.

INTRODUCCIÓN

La astenia relacionada con el cáncer se define como “una sensación angustiosa, persistente y subjetiva de cansancio o agotamiento relacionada con el cáncer o su tratamiento, que no es proporcional con la actividad realizada y que interfiere con las funciones habituales”¹. A diferencia de la astenia experimentada por un individuo sano, es más intensa, más angustiosa y no se alivia con el descanso.

Se trata de uno de los síntomas con mayor prevalencia en el paciente oncológico, de manera que el 95% de los pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia presentan astenia en mayor o menor grado². Además, hasta en un 17%-30% de los supervivientes persiste durante meses o incluso años después de finalizar el tratamiento^{3,4}.

Por otra parte, la astenia se asocia a un detrimento en las actividades físicas, psicológicas y sociales, lo que impacta desfavorablemente en la calidad de vida. Su influencia sobre este aspecto es mayor que la de otros síntomas, como las náuseas, el dolor o la depresión².

En un estudio acerca de la percepción de la astenia en pacientes con cáncer en España, un 97.8% de los pacientes refería haber experimentado astenia a lo largo del tratamiento oncológico, lo que afectaba notablemente su estado de ánimo. Además, la astenia era considerada el síntoma más limitante para la mayoría de los pacientes, independientemente del sexo o del tipo de tumor⁵.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de la astenia relacionada con el cáncer no están completamente aclarados. Probablemente estén relacionados con una alteración en la regulación de varios sistemas y a la asociación de factores contribuyentes (**Figura 1**), cuyo efecto puede ser variable en función del individuo, de las diferentes fases de la enfermedad o del tipo de tumor. Entre los mecanismos

descritos se encuentran alteraciones en la regulación de la serotonina, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, alteraciones del ritmo circadiano, alteraciones en el metabolismo muscular/ATP, activación de vías vagales aferentes y alteración en la regulación de citoquinas⁶.

a.- Alteración en la regulación de la serotonina

El incremento en los niveles de serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) a nivel cerebral y/o el aumento en la estimulación de los receptores 5-HT como consecuencia del cáncer o de su tratamiento constituye uno de los posibles mecanismos responsables de la astenia. Esta alteración podría ser debida a la actividad de las citoquinas proinflamatorias, como interleuquina (IL)-1 β , interferon (IFN)- α , IFN- γ y TNF- α , que estimulan la indolamina-2,3-dioxigenasa y alteran así el metabolismo de 5-HT⁶.

b.- Disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) regula la liberación de cortisol en respuesta al estrés físico o psicosocial. La astenia se asocia a niveles bajos de cortisol, que podrían ser debidos a una supresión directa del eje HHA por el tratamiento antitumoral (por ejemplo, corticoides, radioterapia o algunos tipos de quimioterapia) o a cambios en 5-HT que den lugar a una menor estimulación de los receptores 5-HT_{1A}, responsables de señalizar la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH)⁷.

c.- Alteración del ritmo circadiano

En los pacientes con cáncer se han demostrado diferentes alteraciones en el ritmo circadiano, incluyendo cambios en los ritmos hormonales (por ejemplo, la secreción de cortisol y melatonina), los procesos metabólicos (por ejemplo, la temperatura o los niveles circulantes de proteínas), el sistema inmune (por ejemplo, los niveles de leucocitos y neutrófilos circulantes) y los patrones de actividad-descanso⁸. El ritmo circadiano se ve afectado fundamentalmente en pacientes con enfermedad avanzada, mientras que en estadios tempranos esta afectación es escasa o nula.

d.- Alteraciones en la regulación del metabolismo muscular/ATP

El ATP supone la mayor fuente de energía para la contracción muscular. En los pacientes con cáncer la anorexia-caquexia puede dar lugar a un déficit en la capacidad de regeneración de ATP en el músculo esquelético, debido a una alteración del metabolismo proteico muscular⁶.

e.- Activación de vías vagales aferentes

El cáncer o sus tratamientos pueden inducir la liberación periférica de agentes neuroactivos que estimulan fibras vagales aferentes, provocando la supresión de la actividad de la musculatura somática y la inducción de una "conducta de enfermedad"⁶, un estado caracterizado por somnolencia, pérdida de apetito, dificultad para la concentración y malestar general. Aunque los resultados de algunos estudios con animales apoyan este mecanismo, existe escasa evidencia en humanos.

f.- Alteración en la regulación de citoquinas

Las citoquinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 β o IFN- α , participan en la mayoría de los mecanismos propuestos como desencadenantes de la astenia asociada al cáncer, especialmente en supervivientes⁹. El cáncer y sus tratamientos se asocian con una elevación de los niveles plasmáticos de citoquinas, implicadas en el desarrollo de anemia, caquexia, anorexia, fiebre, infecciones y depresión, lo que favorece la aparición de astenia.

Es importante señalar que la astenia en el paciente oncológico a menudo está acompañada por una serie de factores que contribuyen a su desarrollo, como por ejemplo la anemia, la caquexia, la depresión o los trastornos del sueño:

Anemia

Varios estudios han evidenciado una relación entre anemia y astenia^{10,11}. El mecanismo por el cual la anemia puede provocar astenia en el paciente con cáncer no está totalmente aclarado, aunque podría estar relacionado con la alteración funcional de diferentes órganos como consecuencia de la hipoxia⁶.

Caquexia

La caquexia tumoral implica una pérdida de tejido adiposo y masa muscular esquelética, que da lugar a anorexia, pérdida de peso, astenia y disminución de la supervivencia. La etiología de la caquexia tumoral es compleja e implica no solamente una reducción en la ingesta de nutrientes, sino también alteraciones metabólicas provocadas por el tumor, incluyendo un aumento del catabolismo proteico y una reducción de la síntesis de proteínas en el músculo esquelético. La proteólisis es inducida por citoquinas y otras sustancias catabólicas, como el factor movilizador de lípidos y el factor inductor de proteólisis.

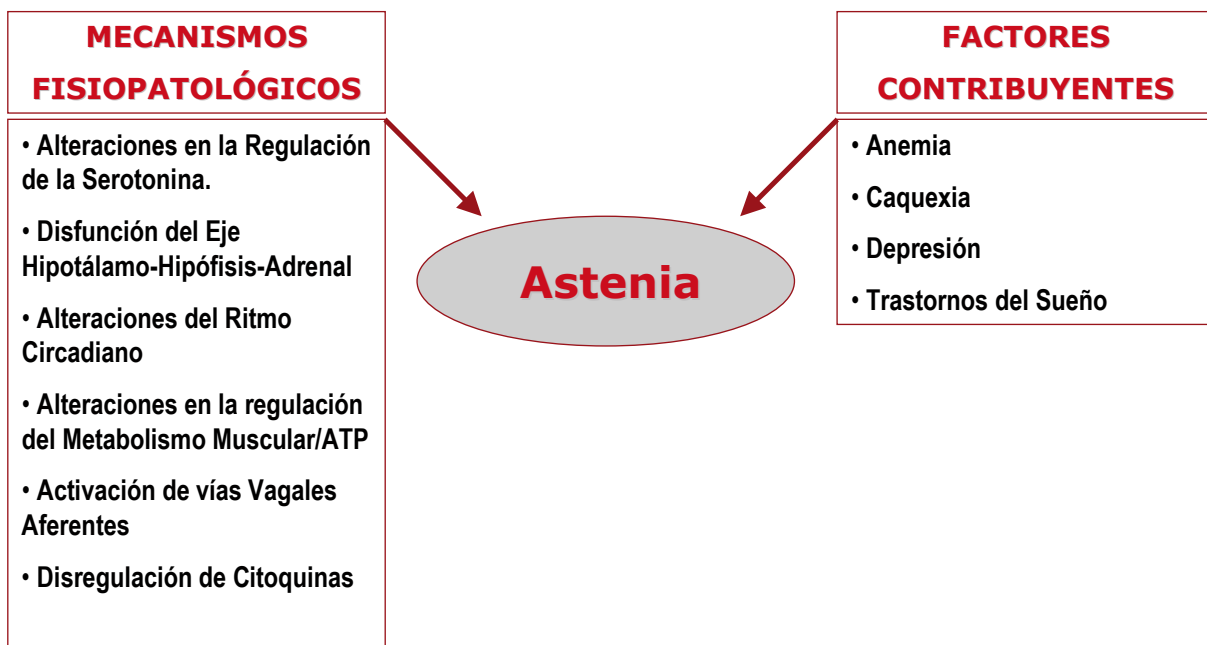
Depresión

Aunque algunos autores han propuesto una etiología común en el desarrollo de la depresión y la astenia, actualmente no existe suficiente evidencia científica para afirmar que una condición predice la otra¹².

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño pueden ser causados por diferentes mecanismos, como la disfunción del eje HHA, las alteraciones en el ritmo circadiano o en el metabolismo de la serotonina y los cambios en la expresión de citoquinas⁶, todos ellos implicados a su vez en la aparición de astenia.

Figura 1. Principales Mecanismos Fisiopatológicos y Factores contribuyentes con la Astenia relacionada con el Cáncer.



EVALUACIÓN DE LA ASTENIA EN PACIENTES CON CÁNCER

En el paciente oncológico debe valorarse la presencia de astenia desde la primera visita, realizando posteriormente reevaluaciones periódicas con el fin de iniciar, si es necesario, un tratamiento precoz y eficaz¹. Sin embargo, el hecho de que se trate de una experiencia subjetiva dificulta notablemente su valoración. En la práctica clínica habitual, una forma sencilla de detectar la presencia e intensidad de la astenia puede ser el empleo de una escala numérica, el 0 al 10, en la que una puntuación de 0 indica la ausencia de astenia, el rango de 1 a 3 señala la presencia de astenia leve que no precisa tratamiento, y los rangos de 4 a 6 y de 7 a 10 indican astenia moderada o severa, respectivamente, que requiere una evaluación más amplia y una intervención terapéutica.

Gran parte de las herramientas que evalúan la astenia en los pacientes con cáncer se centran únicamente en la identificación de su presencia e intensidad, mientras que otras examinan también su impacto sobre la actividad física, la función cognitiva y la situación socio-emocional. Teniendo en cuenta este aspecto podemos diferenciar dos tipos de herramientas^{13,14}:

Unidimensionales

Son las utilizadas con más frecuencia en la práctica clínica diaria, debido a su sencillez y brevedad. Sin embargo, se limitan a valorar la presencia/ausencia de astenia y su intensidad, por lo que pueden omitir ciertos aspectos importantes relacionados con la astenia, más allá de su impacto en la actividad física.

A menudo se trata de evaluaciones extraídas de cuestionarios más amplios, como Symptom Distress Scale, Rotterdam Symptoms Checklist, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLC-C30, Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), MD Anderson Symptoms Inventory y Zung Self-Rating Depression Scale. Se centran principalmente en detectar la presencia o ausencia de astenia, y no suelen referirse a su intensidad o impacto sobre los diferentes aspectos de la vida diaria. Existen además escalas con un solo ítem desarrolladas específicamente para evaluar la presencia e intensidad de la astenia relacionada con el cáncer, como es el caso de la Visual Analog Fatigue Scale (VAFS)¹⁵. Esta escala es útil también para individuos sanos, lo que ofrece la posibilidad de realizar comparaciones con la astenia del paciente oncológico; además, su facilidad de uso permite monitorizar la astenia en diferentes momentos del día.

Entre los cuestionarios con múltiples ítems que han sido validados en pacientes con cáncer, destacan Brief Fatigue Inventory (BFI), que mide la intensidad de la astenia en las 24 horas previas, o Cancer-Related Fatigue Distress Scale, que evalúa el impacto de la astenia en la última semana.

Multidimensionales

Tienen en cuenta además otros aspectos relacionados con la astenia, como su impacto sobre el comportamiento del individuo o su función cognitiva, física y afectiva. Esta amplia valoración generalmente supone una mayor complejidad del cuestionario, lo que reduce su empleo en la práctica clínica diaria. Entre ellas se encuentran diferentes tipos de escalas, como Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue scale (FACT-F), Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI), Revised Piper Fatigue Scale (PFS) o Fatigue Symptom Inventory (FSI).

Una de las limitaciones que presentan estas herramientas es su desarrollo en contextos culturales ajenos al entorno en el que se pretenden aplicar. Por ello es necesario crear instrumentos que permitan identificar y cuantificar la astenia relacionada con el cáncer en el área geográfica en la que van a ser utilizados, asegurando además su validez y fiabilidad psicométrica. Con este fin se ha llevado a cabo el Proyecto PERFORM^{16,17}, que ha elaborado el primer cuestionario desarrollado y validado en población española (**Tabla 1**), aplicable en la práctica clínica diaria.

Tabla 1. Cuestionario PERFORM para la evaluación de la astenia relacionada con el cáncer.

EN LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS ¿Con qué frecuencia se ha encontrado con esta situación o síntoma?	Siempre	Muchas veces	La mitad de las veces	Pocas veces	Nunca	
1. Realizar un ejercicio mínimo me ha supuesto un cansancio desproporcionado.	1	2	3	4	5	
2. El cansancio que he notado (debido a la enfermedad o su tratamiento) era muy diferente al cansancio "normal".	1	2	3	4	5	
3. He estado cansado/a todo el día.	1	2	3	4	5	
4. Me he pasado todo el día sentado/a a causa de mi cansancio.	1	2	3	4	5	
5. Cuando he estado cansado/a he tenido que interrumpir lo que estaba haciendo y descansar para poder seguir.	1	2	3	4	5	
6. Me he notado muy lento haciendo mi actividad diaria.	1	2	3	4	5	
7. Me he necesitado ayuda para hacer las tareas de casa, a causa de mi cansancio.	1	2	3	4	5	
8. Me he encontrado cansado/a en el trabajo, y eso me ha hecho sentir fatal.	1	2	3	4	5	No procede
9. En general creo que mi vida ha empeorado a causa del cansancio.	1	2	3	4	5	
10. He sentido que me estoy viniendo abajo a causa de mi cansancio.	1	2	3	4	5	
11. Siento que el cansancio me ha impedido hacer una vida normal.	1	2	3	4	5	
12. He dejado de hacer lo que me gusta a causa de mi cansancio.	1	2	3	4	5	

(a cumplimentar por el personal sanitario)

Para obtener la puntuación global del cuestionario sume la puntuación de todas las preguntas del cuestionario.

Suma total = _____

TRATAMIENTO

Tal y como se ha señalado anteriormente, la astenia relacionada con el cáncer es un síndrome multidimensional, en el que participan diferentes mecanismos fisiopatológicos. En los pacientes con cáncer avanzado o recurrente, un tratamiento antineoplásico apropiado con frecuencia logra una mejoría de la astenia y otros síntomas. Sin embargo, en aquellos pacientes con astenia persistente durante el tratamiento o tras la finalización del mismo es necesario emplear otras estrategias, integradas dentro de una actuación multidisciplinar que incluya tanto la administración de fármacos como otras otras intervenciones no farmacológicas (**Figura 2**).

El primer paso en el tratamiento de la astenia en el paciente oncológico es la identificación de posibles factores contribuyentes, potencialmente reversibles, como dolor, alteraciones emocionales (ansiedad o depresión), anemia, malnutrición, fármacos administrados, abuso de alcohol u otras sustancias o comorbilidades no relacionadas con el cáncer, como los trastornos endocrinológicos (por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo o insuficiencia suprarrenal), infecciones, cardiopatías, patología pulmonar, renal, neurológica o gastrointestinal.

Por otra parte, es recomendable informar al paciente acerca de las causas y evolución esperable de los síntomas. Aunque en un subgrupo de los supervivientes puede persistir un grado de astenia que interfiera con las actividades diarias, la mayoría de los pacientes experimentan una progresiva mejoría y recuperan sus niveles normales de energía.

También puede ser útil adoptar una serie de medidas generales, como la planificación previa de las actividades, estableciendo prioridades en función de los recursos energéticos¹⁸, o la realización de actividades de ocio que favorezcan la distracción¹⁹ (por ejemplo los juegos, la música o la lectura).

Tratamiento farmacológico

Agentes eritropoyéticos

Varios estudios han demostrado que su administración como tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos reduce la necesidad de transfusiones y mejora la calidad de vida, disminuyendo los niveles de astenia^{20,21,22}.

No obstante, ante la publicación en los últimos años de datos controvertidos sobre su seguridad, se recomienda considerar el índice riesgo/beneficio individual antes de plantear su utilización y restringir su uso a pacientes en tratamiento con quimioterapia con intención no curativa.

Psicoestimulantes

Los psicoestimulantes proporcionan sensación de bienestar, disminuyen la astenia y potencian la atención. Poseen la ventaja de su rápido efecto, aunque también pueden provocar efectos secundarios, como insomnio, euforia o labilidad emocional.

El *metilfenidato* es el agente empleado con más frecuencia, aunque su uso sigue siendo controvertido por la heterogeneidad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios^{22,23,24,25,26} y posibilidad de efectos secundarios, como ansiedad o disminución del apetito. Sin embargo, algunos ensayos han mostrado resultados favorables cuando se administra en pacientes con astenia persistente tras la finalización del tratamiento^{27,28}.

El *modafinilo* ha demostrado ser superior a placebo en el tratamiento de pacientes en tratamiento con quimioterapia y que presenten astenia severa, mientras que no se ha observado beneficio en aquellos pacientes con astenia leve o moderada²⁹. También ha mostrado resultados prometedores en supervivientes con astenia persistente, por lo que podría valorarse su administración en este escenario.

Antidepresivos

Dos estudios han evaluado el papel de la *paroxetina*, un inhibidor selectivo de la captación de serotonina, en el tratamiento de la astenia relacionada con el cáncer sin objetivarse beneficio respecto a placebo tras 8 semanas de tratamiento^{30,31}, a pesar de obtenerse mejoría de la sintomatología depresiva. Estos resultados sugieren la participación de distintos mecanismos en el desarrollo de la astenia y la depresión.

También se han realizado ensayos clínicos con *bupropion*, un inhibidor selectivo mixto de la recaptación de noradrenalina y dopamina, evidenciándose mejoría de la astenia tras 2-4 semanas de terapia^{32,33}. Sin embargo, la evidencia sobre su eficacia en supervivientes es limitada.

Corticoesteroides

La administración de corticoesteroides puede mejorar la calidad de vida y reducir la astenia en pacientes con cáncer en estadios avanzados³⁴, actuando probablemente a través de la inhibición de citoquinas proinflamatorias. La dosis y el tipo de corticoesteroide ideal en estos casos no está bien establecida, aunque en la mayoría de los ensayos se utilizan 20-40 mg al día de *prednisona* o su equivalente. Provocan un efecto rápido que suele durar entre 2 y 4 semanas, no recomendándose su empleo durante periodos más prolongados dado el riesgo de efectos adversos.

Otros

El uso de progestágenos, como el *acetato de megestrol*, se ha asociado con una disminución de la astenia y un aumento del apetito y de la sensación de bienestar en pacientes con cáncer avanzado³⁵. Sin embargo, cuando se realiza un análisis combinado de los resultados de diferentes estudios no se evidencia beneficio respecto a placebo²², por lo que actualmente no se aconseja su uso para el tratamiento de la astenia en la práctica clínica habitual.

Se han publicado recientemente datos prometedores sobre el extracto de guaraná (*Paullina cupana*) en el tratamiento de la astenia de pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia, perfilándose como una alternativa eficaz, poco tóxica y de bajo coste³⁶.

Otros fármacos y sustancias naturales, como la *L-carnitina* o el *donezepilo* también han sido evaluados, sin mostrar un claro beneficio en el control de la astenia, siendo su empleo controvertido en el momento actual.

Tratamiento no farmacológico

Ejercicio físico

Actualmente representa la alternativa no farmacológica más avalada^{37,38} por la evidencia científica. El ejercicio físico moderado, practicado regularmente, puede reducir la ansiedad y la depresión, mejorar la imagen corporal y aumentar la tolerancia a la actividad física³⁹. Aunque no existe una conclusión firme sobre el tipo de ejercicio más efectivo (aeróbico y/o resistencia), su frecuencia o intensidad, generalmente se recomienda realizar un ejercicio aeróbico moderado, durante 20-60 minutos de 3 a 5 veces por semana, y ejercicios de resistencia, con 3 series de 8 a 12 repeticiones por ejercicio, practicados 2 o 3 veces por semana⁴⁰. No obstante, debe limitarse la actividad física en pacientes frágiles o con patología cardiorrespiratoria, y aconsejarse precaución en aquellos con metástasis óseas, trombopenia, anemia o infecciones activas.

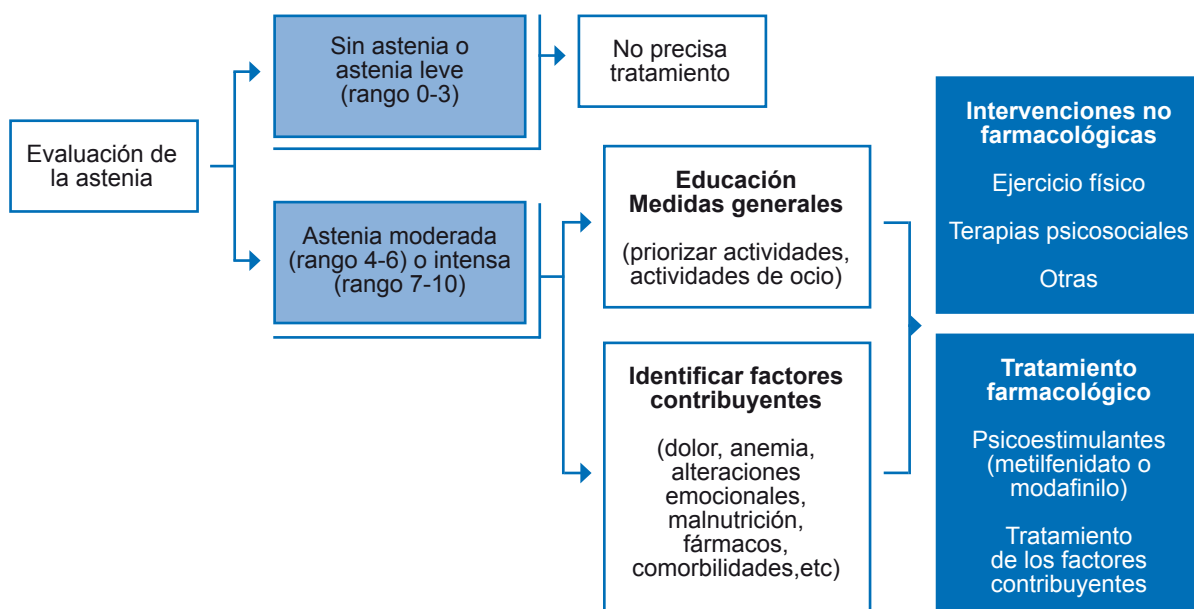
Terapias psicosociales

Se han investigado una amplia variedad de intervenciones psicosociales, que pueden agruparse en terapias de apoyo grupal, psico-educacional o cognitivo-conductual¹. A pesar de la herogeneidad de las medidas evaluadas, los resultados de diferentes estudios sugieren que este tipo de intervenciones benefician al paciente con cáncer mejorando la astenia^{41,42}. Sin embargo, los resultados de un reciente estudio⁴³ muestran que la terapia cognitivo-conductual no aporta un beneficio adicional sobre el ejercicio físico en el tratamiento de la astenia del paciente oncológico.

Otras estrategias no farmacológicas incluyen yoga, pilates, meditación, terapia del sueño o soporte nutricional⁴⁴.

Figura 2. Algoritmo de actuación en la astenia en supervivientes.

Reevaluaciones periódicas



SEGUIMIENTO

Puesto que la astenia puede presentarse en las diferentes fases de la enfermedad y de su tratamiento, es imprescindible realizar periódicamente reevaluaciones, con el fin de ajustar la terapia de manera precoz y eficaz, si fuera necesario.

DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Tal y como se ha señalado, la astenia relacionada con el cáncer representa un problema frecuente en el paciente oncológico, con importante repercusión sobre su calidad de vida. A pesar de ello, son muchos los puntos que permanecen sin aclarar acerca de su fisiopatología y tratamiento.

En el futuro, un conocimiento más amplio de los mecanismos que intervienen en el desarrollo de la astenia en el paciente con cáncer, permitirá diseñar terapias dirigidas o emplear otras intervenciones en la prevención de su aparición y manejo.

Por otra parte, y dada la relevancia del problema, es necesario perfeccionar los instrumentos de evaluación y realizar ensayos bien diseñados que permitan conocer el verdadero valor de las medidas empleadas. Actualmente sólo las intervenciones no farmacológicas, especialmente el ejercicio físico, han demostrado un beneficio significativo en el manejo de la astenia relacionada con el cáncer en supervivientes. Sin embargo, los estudios actualmente en marcha ayudarán a diferenciar el tipo de ejercicio más eficaz, su intensidad, frecuencia y duración aconsejables, así como las posibles ventajas de la combinación con otras terapias.

En conclusión, el manejo de la astenia en supervivientes precisa una evaluación regular, con identificación de los posibles factores contribuyentes, potencialmente tratables, y el empleo de una serie de intervenciones, que incluyen la educación del paciente, la administración de fármacos y las terapias no farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berger AM, Abernethy AP, Atkinson A et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue. Version 1.2011.
2. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The Oncologist* 2007; 12 (Suppl 1):4-10.
3. Servaes P, Verghagen C, Bleijenbergh G et al. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *European Journal of Cancer* 2002; 38(1):27-43.
4. Bower JE, Ganz PA, Desmond DA et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: A longitudinal investigation. *Cancer* 2006;106:751-758.
5. Díaz N, Menjón S, Rolfo C et al. Patients' perception of cancer-related fatigue: results of a survey to assess the impact on their everyday life. *Clin Transl Oncol* 2008; 10:753-757.
6. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. *The Oncologist* 2007; 12 (Suppl 1):22-34.
7. Barsevick A, Frost M, Zwinderman A, et al. I'm so tired: biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue. *Qual Life Res* 2010; 19 (10):1419-27.
8. Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: A neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain Behav Immun* 2003;17:321-28.
9. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA et al. T-cell homeostasis in breast cancer survivors with persistent fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1165-68.
10. Glaspy J, Degos L, Dicato M et al. Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum- and nonplatinum-based chemotherapy: A retrospective subanalysis of two large, community-based trials. *The Oncologist* 2002; 7:126-135.
11. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:2865-74.
12. Visser MR, Smets EM. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer* 1998; 6:101-108.

13. Jean-Pierre P, Figueroa-Moseley CD, Kohli S et al. Assessment of cancer-related fatigue: implications for clinical diagnosis and treatment. *The Oncologist* 2007;12(suppl 1):11-21.
14. Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol* 2009; 20:17-25.
15. Glauss A. Assessment of fatigue in cancer and non-cancer patients and in healthy individuals. *Support Car Cancer* 1993; 1:305-315.
16. Rodríguez C, Gascón P, García-Mata J, et al. *J Clin Oncol* 2007; 18S: 19533
17. Baró E, Carulla J, Cassinello J et al. Psychometric properties of the Perform Questionnaire: a brief scale for assessing patient perceptions of fatigue in cancer. *Support Care Cancer* 2011; 19(5):657-66.
18. Barsevick AM, Dudley W, Beck S et al. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer* 2004;100:1302-1310.
19. Graydon JE, Bubela N, Irvine D et al. Fatigue-reducing strategies used by patients receiving treatment for cancer. *Cancer Nurs* 1995; 18:23-28.
20. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(11):2865-74.
21. Chang J, Couture F, Young S et al. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(12):2597-605.
22. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(16):1211-20.
23. Butler JM, Jr., Case LD, Atkins J et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1496-1501.
24. Mar Fan HG, Clemons M, Xu W et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2008;16:577-83.
25. Moraska AR, Sood A, Dakhil SR et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:3673-79.
26. Lower EE, Fleishman S, Cooper A et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:650-62.
27. Hanna A, Sledge G, Mayer ML et al. A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Support Care Cancer* 2006;14:210-215.
28. Lower EE, Fleishman S, Cooper A et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38:650-62.
29. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer* 2010; 116:3513-20.
30. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003; 21:4365-41.
31. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89:243-249.
32. Cullum JL, Wojciechowski AE, Pelletier G et al. Bupropion sustained release treatment reduces fatigue in cancer patients. *Can J Psychiatry* 2004;49:139-44.
33. Moss EL, Simpson JS, Pelletier G et al. An open-label study of the effects of bupropion SR on fatigue, depression and quality of life of mixed-site cancer patients and their partners. *Psychooncology* 2006;15:259-67.
34. Bruera E, Roca E, Cedaro L et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:751-54.
35. Bruera E, Ernst S, Hagen N et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: A randomized, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998; 2:74-78.
36. De Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC et al. Guarana (*Paullina cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med* 2011;17(6):505-12.

37. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS et al. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(1):123-33.
38. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH et al. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2006;175:34-41.
39. Dimeo FC, Tiolmann MH, Bertz H et al. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 1997;79:1717-22.
40. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1409-26.
41. Lindemalm C, Strang P, Lekander M. Support group for cancer patients. Does it improve their physical and psychological wellbeing? A pilot study. *Support Care Cancer* 2005;13:652-57.
42. Dolbeault S, Cayrou S, Bredart A et al. The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: results of a randomized French study. *Psychooncology* 2009;18:647-56.
43. Van Weert E, May AM, Korstjens I et al. Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention. *Phys Ther* 2010,90(10):1413-25.
44. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK et al. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *The Oncologist* 2007; 12(suppl 1):52-67.

3. TOXICIDAD GONADAL EN PACIENTES CON CÁNCER

Ana Blasco, Cristina Caballero, Patricia Olmo, Amparo Iraola, Carlos Camps.
Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

RESUMEN

Cerca del 10% de los pacientes diagnosticados de cáncer están en edad fértil. Con los avances de los tratamientos oncológicos se ha producido un aumento significativo en las tasas de supervivencia, pero en ocasiones llevan asociados alteraciones en la capacidad reproductiva, lo que supone un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Las principales Sociedades Oncológicas recomiendan comentar con los pacientes la posibilidad de aparición de esta toxicidad, incluso en periodos tardíos, así como las opciones disponibles para preservar su fertilidad. El desarrollo de protocolos multidisciplinares permitirá un mayor conocimiento de las técnicas disponibles así como un acceso de los pacientes a estos nuevos tratamientos.

PALABRAS CLAVE

Toxicidad Gonadal, Preservación de la Fertilidad, Infertilidad, Supervivientes Cáncer.

INTRODUCCION

Aproximadamente el 10% de los pacientes diagnosticados de cáncer son menores de 45 años, y 1% son menores de 20 años. Los tumores más frecuentes en pacientes jóvenes son leucemias, cáncer de mama, linfomas y melanomas. Los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento de las enfermedades neoplásicas están produciendo un aumento significativo en las tasas de supervivencia, especialmente en la población infantil, en la que el índice medio de curación es cercano al 70%¹ y una tasa de supervivencia relativa a 5 años casi del 80% en menores de 50 años². La toxicidad gonadal representa una de las principales consecuencias a largo plazo del tratamiento del cáncer, afectando tanto a hombres como a mujeres. Además, el hecho de que en los países desarrollados se esté retrasando la edad de procreación, hace que un número mayor de pacientes no hayan cumplido sus deseos de tener descendencia y deseen preservar la fertilidad cuando se diagnostican de cáncer.

En las últimas décadas, las técnicas de reproducción asistida han conseguido verdaderos progresos y hoy en día el diseño de alternativas para preservar la fertilidad en pacientes diagnosticados de cáncer es un campo emergente que abarca una gran variedad de tratamientos, cada vez más solicitados por nuestros pacientes. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes menores de 35 años, sin descendencia en el momento del diagnóstico, desean tener hijos en el futuro³. Entre los adolescentes con neoplasias, hasta el 81% (y el 93% de sus progenitores) están interesados en preservación de la fertilidad⁴.

En 2006, ASCO publicó por primera vez unas directrices recomendando a los oncólogos comentar a los pacientes la posibilidad de infertilidad así como ofrecer los tratamientos adecuados para su preservación⁵, recomendaciones similares fueron publicadas por ESMO en 2010⁶. Pese a ello, una gran parte de los pacientes inician el tratamiento sin haber discutido con sus oncólogos las diferentes opciones para preservar la fertilidad^{7,8}. Para poder ofrecer a los pacientes asesoramiento e información sobre la preservación de la fertilidad, adecuada a sus características y situación, es necesaria la formación de equipos interdisciplinares, contando con especialistas en ginecología, oncología, medicina reproductiva, psicología, psiquiatría así como especialistas en el campo de la bioética, que transmitan una información veraz, sencilla y comprensible para los pacientes.

FISIOPATOLOGIA

La infertilidad se define funcionalmente como la incapacidad para concebir después de 1 año de relaciones sexuales sin empleo de métodos anticonceptivos. Tanto en hombres como mujeres la fertilidad puede alterarse temporal o permanentemente (**Tabla 1**).

Tabla 1. Factores que influyen en el desarrollo de la infertilidad en los pacientes oncológicos.

Independientes del sexo	Varones	Mujeres
<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia: <ul style="list-style-type: none"> - Fármaco - Dosis - Vía de administración • Radioterapia: <ul style="list-style-type: none"> - Dosis de radiación - Área de cuerpo • Tipo de cáncer • Edad • Problemas de fertilidad previos 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de cáncer (teste, Linfom) • Problemas anatómicos (eyaculación retrógrada) • Insuficiencia hormonal primaria o secundaria • Efecto directo del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Daño o depleción de la células madre germinales (stem cell) - Disminución del esperma - Alteración de motilidad, morfología de espermatozoides. - Alteración integridad del ADN espermatozoides 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de cáncer • Alteraciones anatómicas • Alteraciones vascularización • Efecto directo del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Disminución del número de folículos primordiales - Alteración del ciclo hormonal - Alteración del funcionamiento de los ovarios, trompas de Falopio, útero o cérvix.

Entre los tumores que se asocian con mayor frecuencia a infertilidad destacan: el cáncer de mama, melanoma, cáncer de cérvix, cáncer de testículo, sarcomas, linfomas y leucemias. En hombres y mujeres el mayor riesgo asociado a la quimioterapia incluye los agentes alquilantes (especialmente ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosureas, clorambucil, melfalan, busulfan y procarbazona), aumentando su riesgo cuando se administran en combinación.

La gonadotoxicidad inducida por el tratamiento radioterápico está influenciada por la edad, la dosis absorbida, el campo de radiación y el fraccionamiento.

TOXICIDAD GONADAL EN VARONES

En los varones, la espermatogénesis y esteroidogénesis testicular ocurren en la etapa postpubertal. Los testículos prepuberales contienen células germinales primordiales susceptibles a la toxicidad, aunque no contienen espermatozoides maduros. La destrucción de todas las células germinales primordiales en esta etapa puede producir azoospermia permanente. En condiciones normales, los varones postpuberales producen entre 100 y 200 millones de espermatozoides por día, la división mitótica de las células germinales asegura una generación constante de nuevos espermatozoides, permitiendo la producción de espermatozoides hasta edades avanzadas⁹. El volumen medio de semen producido en una eyaculación normal es de 2 a 5 ml, se considera que para una concepción natural son necesarios 20.000.000 de espermatozoides, 1.000.000 si se realiza una inseminación intrauterina, 10.000 para la fecundación in vitro y sólo 1 para la realización de inyección intracitoplásmica.

La radioterapia y la quimioterapia comprometen la fertilidad masculina por el efecto citotóxico que ejercen en la gametogénesis, al disminuir las células madre germinales, los espermatozoides detienen su maduración, pudiendo presentar alteraciones en su material genético (**Tabla 2**). Estas alteraciones genéticas y las alteraciones funcionales pueden ser evidentes desde las primeras semanas (la gran mayoría de varones en tratamiento quimioterápico van a quedar azoospermicos unas 7-8 semanas después de iniciar el tratamiento), mientras que la oligospermia (disminución del número de espermatozoides) no se detecta hasta los 3 meses. Posteriormente aparece atrofia y disminución del tamaño testicular y secundariamente una disminución de la testosterona. La recuperación de la función gonadal suele ocurrir en los tres primeros años del fin del tratamiento, aunque en algunos casos suele ser más prolongada e incluso permanente. Entre un 15-30% de los varones curados de cáncer permanecen azoospermicos varios años después de finalizar su tratamiento¹⁰⁻¹².

Tabla 2. Tratamientos oncológicos y tipo de toxicidad gonadal en varones.

Agente (Dosis acumulativa para efecto)	Efecto
Radiación (2.5 Gy en testículo) Clorambucil (1.4 g/m ²) Ciclofosfamida (19 g/m ²) Procarbacin (4 g/m ²) Melfalán (140 mg/m ²) Cisplatino (500 mg/m ²)	Azoospermia prolongada
BCNU (1 g/m ²) , CCNU (500 mg/m ²)	Azoospermia en adultos tratados antes de la pubertad.
Busulfán (600 mg/m ²) Ifosfamida (42 g/m ²) BCNU (300 mg/m ²) Actinomicina D	Azoospermia probable, al combinar otros agentes con potencial esterilizante.
Carboplatino (2 g/m ²)	No suele observarse azoospermia prolongada en las dosis habituales
Doxorubicina (770 mg/m ²) Thiotepa (400 mg/m ²) Citarabina (1 g/m ²) Vinblastina (50 g/m ²) Vincristina (8 g/m ²)	Puede causar azoospermias prolongadas en combinación con otros agentes, en monoterapia solo produce reducción temporal del recuento de espermatozoides
Bleomicina, DTIC, Daunorubicina, Epirubicina, Etoposido, Fludarabina, Fluorouracil, 6-mercaptopurina, Metotrexate, Mitoxantrone	Solo reducciones temporales en el recuento espermático en los regimenes convencionales, aunque pueden tener efectos aditivos.
Prednisona	No son frecuentes las alteraciones
Interferon α	No altera la producción de esperma
Nuevos agentes: Oxaliplatino, Irinotecan, Taxanos Anticuerpos monoclonales Inhibidores de la tirosinkinasa	Efectos desconocidos

PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD EN VARONES

Todavía hoy en día son pocos los pacientes varones con cáncer a los que se les informa sobre la posibilidad de emplear bancos de esperma con el objetivo de preservar la fertilidad tras la finalización de su tratamiento. En ausencia de síndromes de cáncer hereditario, no hay evidencia de que la historia previa de cáncer aumente la tasa de anomalías congénitas o cáncer en la descendencia de estos hombres. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el esperma de varones con cáncer (incluso los no tratados), puede presentar alteraciones en el DNA, encontrándose tasas mayores de aneuploidia de forma transitoria en pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia. Aunque la integridad del ADN del esperma fue similar al grupo control, los varones deberían ser informados de la posibilidad de daño genético en el esperma almacenado después del diagnóstico o de la iniciación del tratamiento. Se recomienda además, seguimientos a largo plazo de las descendencias¹³⁻¹⁴.

La **Tabla 3** muestra las técnicas disponibles para la preservación de la fertilidad en varones. Las evidencias disponibles sugieren que la criopreservación de espermatozoides obtenidos por masturbación es el método más efectivo de preservación de la fertilidad en varones con cáncer. La necesidad del inicio del tratamiento oncológico inmediato, en ocasiones limita la cantidad de esperma a una o dos muestras, las modernas técnicas de *Inyección intracitoplásmica de esperma*, han obtenido éxitos incluso con cantidades muy limitadas del mismo¹⁵. En ocasiones es necesario recurrir a otros métodos para la obtención de espermatozoides (pacientes prepuberales/adolescentes), métodos como: la electroestimulación vibratoria del pene, la electroestimulación rectal bajo anestesia¹⁶, así como la realización de biopsia testicular y el aspirado del epidídimo son alternativas viables, aunque muy pocos centros hospitalarios las ofrecen y se dispone de escasa información en cuanto a sus resultados en este subgrupo de población.

En la actualidad solo existen opciones experimentales para los pacientes prepuberales, como la criopreservación del tejido testicular inmaduro con posterior maduración in vivo/in vitro pero que todavía no tiene aplicación práctica fuera de este ámbito.

La administración de análogos de las gonadotropinas como mecanismo protector del eje hipotálamo-hipofisario gonadal no ha mostrado ninguna efectividad en la población humana masculina¹⁶⁻¹⁷.

Tabla 3. Técnicas de preservación de fertilidad en varones.

	Técnicas disponibles	Técnicas experimentales
Preservación de fertilidad en varones	Criopreservación de semen: Masturbación Aspiración testículo/epidídimo Electroestimulación rectal/pene	Administración de análogos de las hormonas gonadotropinas. Criopreservación del tejido testicular y maduración in vitro

TOXICIDAD GONADAL EN MUJERES

Las células germinales dentro del ovario experimentan una rápida multiplicación mitótica en el útero, llegando a los 6-7 millones de oogonias en el quinto mes de gestación, entonces sufren su primera división meiótica transformándose en oocitos u óvulos. En la segunda mitad de la gestación, se produce una pérdida apoptótica de células germinales, lo que lleva a la existencia en el momento del nacimiento de 1-2 millones de óvulos totales. El contenido de células germinales femeninas sigue disminuyendo a lo largo de la vida de la mujer, hasta su agotamiento total en la menopausia¹⁸⁻¹⁹. La toxicidad gonadal en las mujeres, se produce como consecuencia un Fallo ovárico precoz (FOP), sufriendo las consecuencias de una privación hormonal prematura (osteoporosis, amenorrea...) El FOP puede producir una amenorrea transitoria, (ausencia de menstruación durante un periodo igual o superior a 6 meses; siendo su duración variable) o una amenorrea permanente o menopausia (ausencia de menstruación durante un periodo de tiempo superior a 12 meses de manera irreversible). Esta alteración en la función ovárica está relacionada con múltiples factores además del tratamiento quimioterápico: estrés, malnutrición, pérdida de peso. Puede aparecer en cualquier edad, pero el riesgo de fallo ovárico precoz es cuatro veces mayor si se recibe quimioterapia en la adolescencia y se multiplica por 24 si la edad del tratamiento se sitúa entre los 21 y los 35 años^{20,21}.

La gonadotoxicidad inducida por el tratamiento radioterápico está influenciada por la edad, la dosis absorbida, el campo de radiación y el fraccionamiento. Además del efecto citotóxico, la radioterapia abdominopélvica produce en mujeres jóvenes una reducción del volumen, la elasticidad y de la vascularización uterina que en la edad adulta puede dar lugar a alteraciones de la implantación, abortos de repetición, retraso crecimiento intraútero...

El mayor riesgo asociado a la quimioterapia incluye los agentes alquilantes (especialmente ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosureas, clorambucil, melfalan, busulfan y procarbazona), aumentando su riesgo cuando se administran en combinación (**Tabla 4**).

Tabla 4. Tratamientos que afectan a la función gonadal en mujeres y riesgo de amenorrea permanente.

Grado de riesgo	Tratamiento oncológico
Riesgo alto (>80%)	<ul style="list-style-type: none"> - Transplante con acondicionamiento con ciclofosfamida/irradiación corporal total o ciclofosfamida/busulfan. - Radioterapia sobre ovarios - CMF, FEC, CAF x 6 ciclos en mujeres ≥ 40 años
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> - CMF, FEC, CAF x 6 ciclos en mujeres entre 30-39 años - ACx4 un mujeres ≥ 40 años
Bajo riesgo (<20%)	<ul style="list-style-type: none"> - ABVD, CHOP, CVP - Esquemas de tratamiento en LMA y LLA - CMF, CEF, CAF x 6 ciclos en mujeres ≤ 30 años - AC x 4 en mujeres ≤ 40 años
Ninguno o muy bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> - Vincristina, metrotexate, fluorouracilo
Riesgo desconocido	<ul style="list-style-type: none"> - Taxanos, oxaliplatino, irinotecan, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la tirosinkinasa

Disponemos de diferentes parámetros que permiten evaluar la función ovárica de las pacientes, ya que la presencia de ciclos menstruales no es garantía de fertilidad.

Parámetros Clínicos: Presencia o no de menstruación (absolutamente ineficaz, mujeres mayores de 40 años, pueden tener menstruaciones regulares con una fertilidad claramente disminuida), regularidad del ciclo e incluso gestación.

Parámetros Analíticos: Determinación de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol, o más recientemente la hormona antimulleriana (AMH). Las determinaciones de FSH y estradiol presentan gran variabilidad entre pacientes, en los días del ciclo o si han recibido anticonceptivos. La determinación de la hormona antimulleriana (AMH) puede valorar la reserva ovárica independientemente del día del ciclo y sin que la toma de anticonceptivos enmascaren los resultados.

Parámetros Ecográficos: Recuento de folículos antrales mediante ecografía vaginal, siendo preocupante cuando entre los 2 ovarios contamos menos de 8 folículos.

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN MUJERES

Existen diferentes métodos para conservar la fertilidad en mujeres, la elección de unos u otros dependen del tipo de cáncer, la edad de la paciente, si tiene pareja o no, siendo el tiempo disponible el factor más importante en la elección de la técnica en la mayoría de los casos. Entre las técnicas establecidas están la criopreservación de embriones y la transposición ovárica, considerándose todavía técnicas experimentales la quimioprofilaxis (análogos de GnRH, anticonceptivos), criopreservación de ovocitos, criopreservación de corteza ovárica y la maduración in vitro de folículos ováricos (**Tabla 5**)

Criopreservación: capacidad de congelar y mantener células en estado viable, a temperaturas por debajo de cero grados centígrados (-140 a -200°C). Actualmente, existen dos modos para conseguir la criopreservación: enfriamiento lento y vitrificación.

Tabla 5. Técnicas de preservación de fertilidad en mujeres.

	Técnicas disponibles	Técnicas experimentales
Preservación de fertilidad en mujeres	<p>Criopreservación: Embriones Ovocitos</p> <p>Transposición ovárica.</p> <p>Cirugía Conservadora.</p>	<p>Administración de análogos de las hormonas gonadotropinas.</p> <p>Criopreservación del tejido ovárico y maduración in vitro</p> <p>Supresión ovárica con análogos GnRH</p>

Criopreservación de embriones: técnica más eficaz para preservar la fertilidad de la paciente, si es posible aplazar el inicio del tratamiento. Consiste en inducir una hiperestimulación ovárica mediante la administración de gonadotropinas durante 8-12 días aproximadamente, controlándose el desarrollo del folículo a través de los niveles de estradiol séricos y con mediciones por ultrasonidos del tamaño del folículo. Posteriormente, los óvulos maduros son recogidos mediante aspiración transvaginal guiada por ecografía para realizar una fecundación in vitro convencional (FIV) o una microinyección espermática (ICSI). Una vez obtenidos los embriones, se congelan para su posterior utilización cuando la paciente haya superado la enfermedad²²⁻²⁴. Los resultados publicados hasta la fecha dan una tasa de embarazo cercana al 40% en mujeres menores de 40 años²⁵. El requerimiento de pareja o donante masculino, así como el tiempo para la estimulación hormonal, la hace en la mayoría de las situaciones inviable, además de exponer a la paciente a altas dosis de estrógenos que pueden ser nocivos dependiendo del tipo de cáncer que padezcan.

Criopreservación de oocitos: Consiste en la recolección y congelación de oocitos no fertilizados. Tiene el inconveniente de que precisa tiempo para la estimulación ovárica y captación de oocitos previa al tratamiento oncológico. Se necesita un número altísimo de oocitos para conseguir un embarazo: la tasa de gestación por oocito congelado es de entre 3 y 4%. Esto supone que se necesitan 25 ovocitos para conseguir una gestación. Teniendo en cuenta que sólo el 40% de los ovocitos sobrevive al proceso de congelación y de éstos sólo progresa tras la descongelación el 20%, se necesita un número altísimo de ovocitos para conseguir un embarazo. Hasta la fecha no se han publicado datos de estudios realizados en pacientes oncológicas. Por esta baja tasa de gestación y por las dudas sobre el posible daño sobre el material genético del oocito en el proceso de congelación-descongelación, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva aconseja no ofrecerlo como método de preservar la fertilidad²⁵⁻²⁸. Entre sus ventajas destacan que puede realizarse en pacientes jóvenes o sin pareja y elimina los problemas éticos y legales derivados de la criopreservación de embriones.

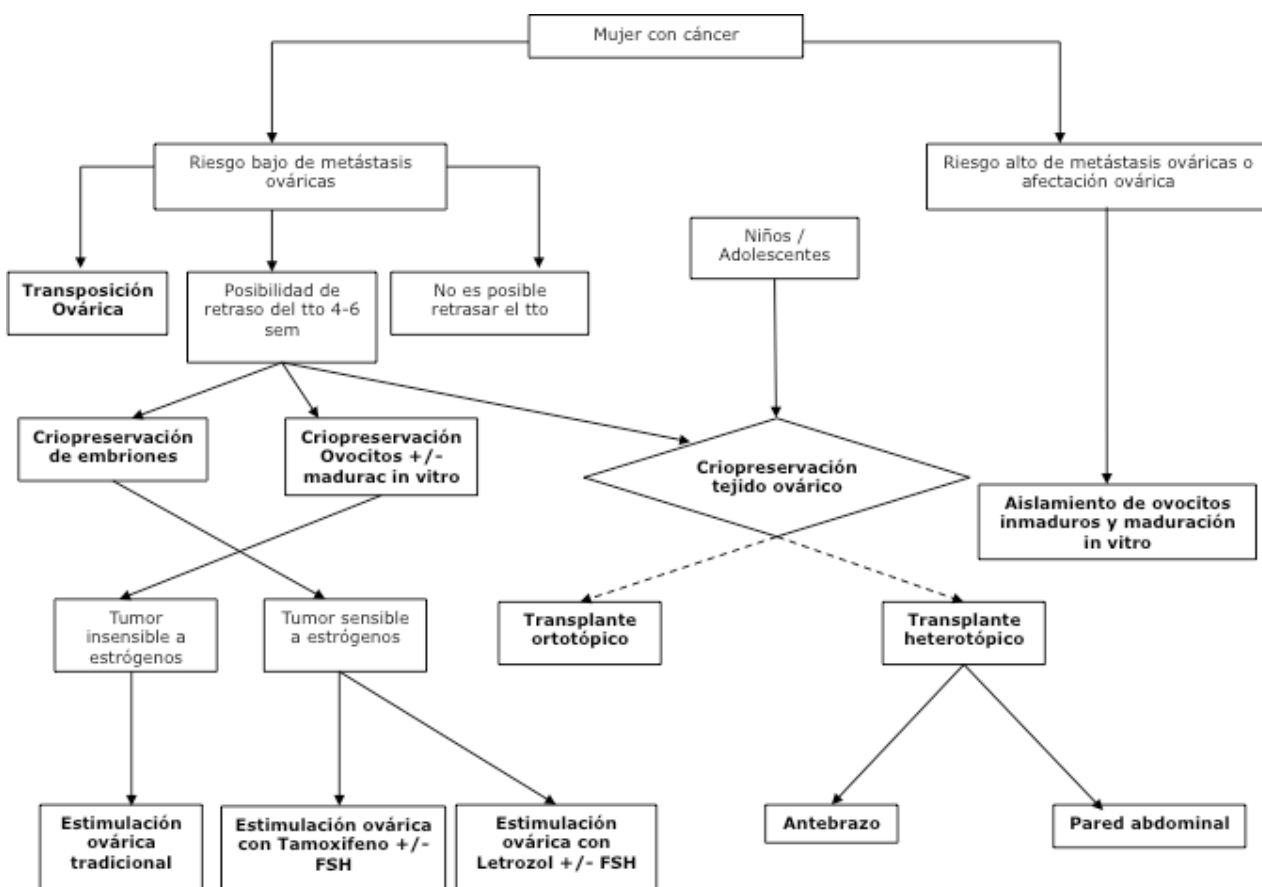
Criopreservación de tejido ovárico: Técnica muy prometedora (única opción viable en mujeres prepuberales y pospuberales) pero considerada todavía experimental. Mediante laparoscopia o laparotomía se obtiene corteza ovárica, que posteriormente se congela. Una vez superada la enfermedad, se realiza un trasplante por vía quirúrgica ortotópica (en corteza de ovario o peritoneo próximo a íleo) o heterotópica (en pared abdominal, antebrazo, omento o peritoneo). Con esto se pretende solucionar la amenorrea y el desarrollo folicular. Previa a la reimplantación de la corteza ovárica, este material debe analizarse por el riesgo de reimplantación de células tumorales^{25,29-30}. No se ha discutido el punto de corte de edad mínima para realizar esta técnica, dada la fisiología del ovario, es una técnica potencialmente utilizable desde el nacimiento, pero se cuentan actualmente con muy pocos datos en menores de 5 años. Entre sus ventajas destaca que no requiere estimulación previa, ni donante, permite restablecer la función ovárica hormonal.

Transposición ovárica (Ovariopexia): se emplea previa a la radioterapia pélvica. Consiste en trasladar quirúrgicamente los ovarios fuera del campo de radiación, mediante laparoscopia, colocando los ovarios lateralmente entre la bifurcación aórtica y el polo inferior del riñón. Se debe mantener su vascularización a través del pedículo principal del infundíbulo pélvico, y el punto de reposición se identifica con clips metálicos para facilitar su detección radiológica y los cálculos dosimétricos indicativos de la distribución topográfica de la dosis de radiación. Pueden aparecer riesgos quirúrgicos mínimos, así como complicaciones específicas: isquemia de la trompa de Falopio, aparición de quistes ováricos, dolor crónico o migración de los ovarios a su posición original en la pelvis^{31,32}.

Supresión ovárica: Consiste en producir una quiescencia del epitelio germinal de forma que se asemeje al de la premenarquia³³. La administración de los análogos de GnRH (tanto agonistas como antagonistas) produce la supresión del eje hipófiso-gonadal con la consiguiente inhibición en la secreción de LH, FSH y de los esteroides sexuales, con ello se suprime el ciclo ovárico, induciendo una menopausia médica temporal. Su acción se produciría por un efecto hipogonadotrófico con disminución de folículos primordiales y la disminución de la vascularización inducida por el hipoestrogenismo (lo que supondrían una menor llegada de los quimioterápicos al tejido ovárico). Aunque se ha propuesto su utilidad en mujeres que no tienen tiempo suficiente o no pueden someterse a estimulación ovárica, hoy en día es un tema controvertido, con resultados contradictorios recientemente publicados, por lo que se debe considerar una técnica experimental ^{34, 35}.

Cirugía conservadora de órganos reproductivos: Debe valorarse cuando sea posible en pacientes en edad reproductiva que van a someterse a cirugía abdomino-pélvica. Los procesos susceptibles de conservar el aparato genital en su mayor parte son los que afectan a cérvix uterino, endometrio y ovario, siendo muy difícil en los localizados en la trompa o en vagina, y sobre todo en vulva. La seguridad desde el punto de vista oncológico se ha demostrado mediante ensayos randomizado, pero los resultados referentes a la fertilidad provienen de la experiencia personal publicada por los autores³⁶. Se han publicados resultados satisfactorios en Carcinoma in situ de cérvix mediante resección con asa de diatermia, Tumores invasivos de cérvix estadios IA a IIA con Traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica^{36,37}, Tumores de endometrio estadios IAG1 con hormonoterapia con altas dosis de progestágenos³⁸ y Cáncer de ovario mediante Tumorectomía u ooforectomía o anexectomía ^{39,40}. Las complicaciones más frecuentes son los abortos tardíos, partos prematuros o recidivas precoces.

Imagen 1. Algoritmo de posibilidades para la preservación de la fertilidad en mujeres.



CONCLUSIONES

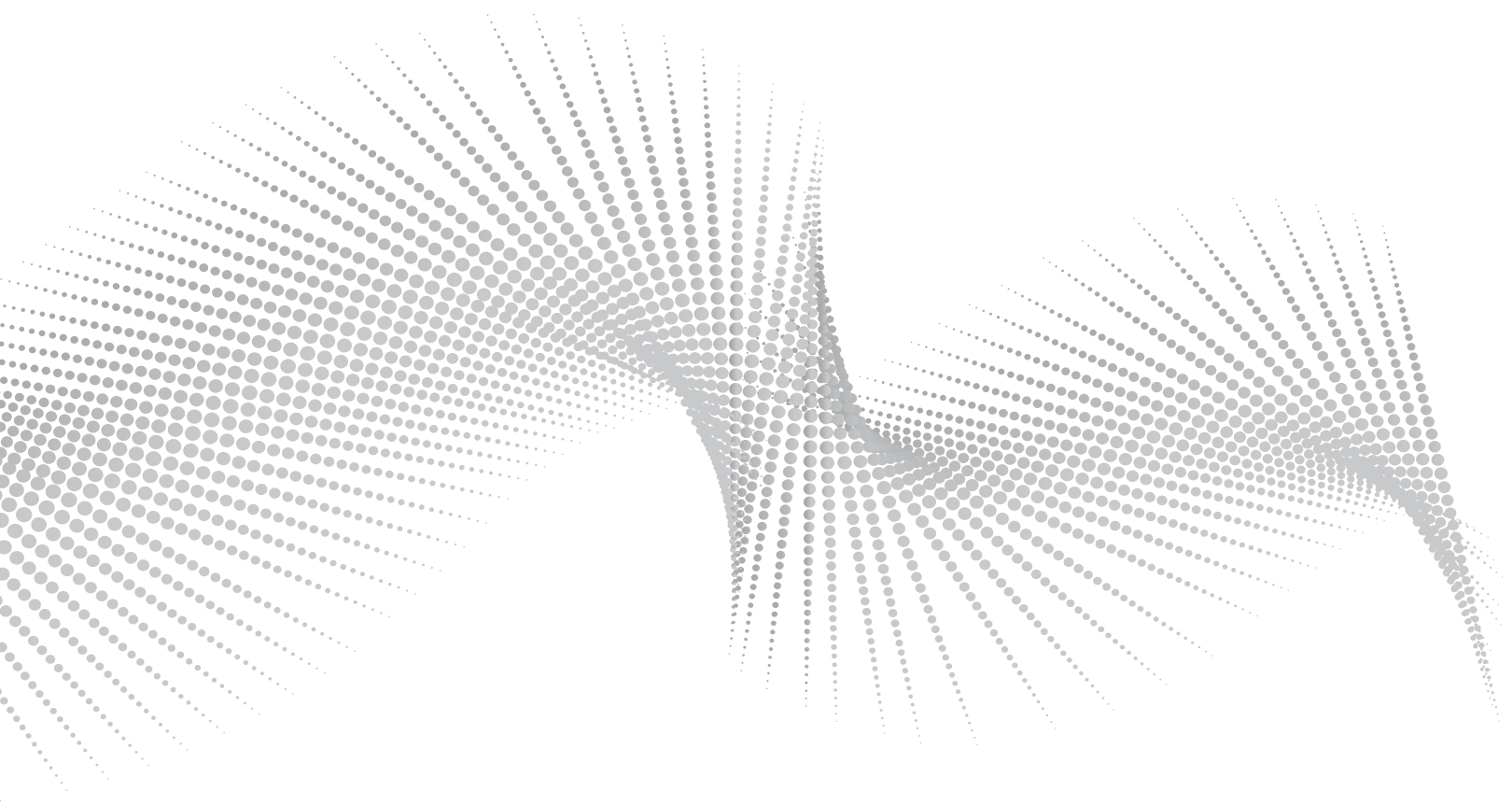
La preservación de la fertilidad en pacientes oncológicos supone una mejoría de su calidad de vida una vez superada la enfermedad, y es un problema de salud cuyo abordaje es posible hoy en día. Antes del inicio del tratamiento oncológico, se recomienda un correcto asesoramiento de los pacientes, avalado por el trabajo conjunto de oncólogos y ginecólogos, que permita el desarrollo de protocolos que faciliten el acceso de los pacientes a estos servicios, ofreciendo además un abordaje individualizado en cada paciente.

Para facilitar la aplicación de estos métodos es necesaria una mayor divulgación y una accesibilidad generalizada, por lo que sería de utilidad la creación de programas nacionales, que permitan un acceso sencillo, rápido y universal a los pacientes con cáncer.

BIBLIOGRAFIA

- Gurney J., Bondy M. . Epidemiology of childhood cancer. En: Pizzo P., Poplack D., editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. 1-13
- Altekruse S, Kosary C, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute; Based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site; 2010 Updated June 30, 2010. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html Accessed October 7, 2010
- Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer: a pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999;86:697-709.
- Burns KC, Boudreau C, Panepinto JA. Attitudes regarding fertility preservation in female adolescent cancer patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:350-354.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:2917-2931
- Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v266-73
- Forman EJ, Anders CK, Behera MA. Pilot survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. *J Reprod Med*. 2009;54:203-207.
- Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee JH, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, Keefe DL, Albrecht TL. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol*. 2009;27:5952-7.
- Vogel F, Rathenberg R. Spontaneous mutation in man. *Adv Hum Genet*. 1975; 5:223-318
- da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1984;2:571-577.
- Heikens J, Behrendt H, Adriaanse R, Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Cancer*. 1996;78:2020-2024.
- Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. *Hum Reprod Update*. 2001;7:363-9.
- Waring AB, Wallace WH. Subfertility following treatment for childhood cancer. *Hosp Med* 2000;61:550-557.
- Tournaye H., Goossens E., Verheyen G., Frederick V., De Block G., Devroey P. . Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: Current concepts and future prospects. *Human Reproduction Update*. 2004; 10:525-32
- Postovsky S., Lightman A., Aminpour D., Elhasid R., Peretz M., Arush M.W. Sperm cryopreservation in adolescents with newly diagnosed cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 40:355-9
- Andrés M, Castel V. Preservación de la fertilidad en niños y adolescentes cn cáncer: situación actual y perspectivas futuras. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:440-6
- Meistrich M., Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction*. 2008; 136:691-701.
- Jensen JR, Morbeck DE, Coddington CC. Fertility preservation. *Mayo Clin Proc*. 2011 Jan;86:45-9.
- Barrett SL, Woodruff TK. Gamete preservation. *Cancer Treat Res*. 2010;156:25-39
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17:2365-70.

21. Gracia, CR.; Ginsberg, JP. Fertility risk in pediatric and adolescent cancers. In: Woodruff, TK.; Snyder, KA., editors. *Oncofertility: fertility preservation from cancer survivors*. New York: Springer; 2007. p. 57-68.
22. Seli E, Tangir J. Fertility preservation options for female patients with malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17:299-308
23. Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol*. 2005;23:3858-3859
24. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist*. 2007;12:1044-1054.
25. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertility and Sterility*. November 2008 (Vol. 90, Issue 5, Supplement, Pages S241-S246)
26. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006; 86:70-80.
27. Chian RC, Gilbert L, Huang JY, Demirtas E, Holzer H, Benjamin A, et al. Live birth after vitrification of in vitro matured human oocytes. *Fertil Steril*. 2009; 91:372- 6.
28. Chian RC, Huang JY, Gilbert L, Son WY, Holzer H, Cui SJ, et al. Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. *Fertil Steril*. 2009; 91:2391-8.
29. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004; 364:1405-10.
30. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Set al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005; 353:318-21
31. Cowles RA, Gewanter RM, Kandel JJ. Ovarian repositioning in pediatric cancer patients: flexible techniques accommodate pelvic radiation fields. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:339-341.
32. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001;7:535-543.
33. Meistrich M, Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction*. 2008;136: 691-701.
34. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2011 Jul 20;306:269-76.
35. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29:2334-41.
36. Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, Massuger LF. Pregnancy after radical trachelectomy: A real option?. *Gynecol Oncol*. Dic 2005 152-156
37. Ungar L, Palfalvi L, Hogg R, Siklos P, Boyle DC, Del Priore G, Smith JR. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG*. 2005 Mar;112:366-9. 17.
38. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002;94:2192-2198.
39. Anchezar JP, Sardi J, Soderini A. Long-Term Follow-Up Results of Fertility Sparing Surgery in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2009;100:55-58.
40. Schilder J, Thompson M, DePriest A.: Outcome of reproductive-age women with Stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7Tabla 2.- Tratamientos oncológicos y tipo de toxicidad gonadal en varones.



4. DISFUNCIÓN SEXUAL Y CÁNCER

Yolanda Escobar Álvarez, Maria Pilar López Martí, Rebeca Mondéjar Solís.
Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Tanto el cáncer como los tratamientos que se aplican para su curación o control y el impacto psicológico de su diagnóstico pueden alterar la vida sexual de entre un 40 y un 100 de los pacientes de ambos sexos y actuar desde las fases iniciales de la enfermedad constituyendo, en ocasiones, un trastorno de larga duración o permanente. Esta alteración origina una importante merma en la calidad de vida pero no suele tenerse en cuenta en las consultas de oncología, donde pasa desapercibida. Es importante conocer sus diversas causas y manifestaciones para poder diagnosticarla, evaluarla y tratarla correctamente según las mejores evidencias disponibles.

PALABRAS CLAVE

Disfunción Sexual, Disfunción eréctil, Síntomas Vasomotores, Vulvovaginitis Atrófica, Pérdida de Deseo Sexual, Supervivientes del Cáncer.

INTRODUCCIÓN Y DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La sexualidad constituye un aspecto fundamental de la vida humana y se define como un proceso complejo que incorpora dimensiones biológicas, psicológicas, interpersonales y conductuales; hay un amplio rango de comportamientos sexuales normales. Entre un 40 y el 100% de los pacientes diagnosticados de un cáncer sufre algún tipo de disfunción sexual¹; sin embargo, se trata de un problema poco conocido y abordado en las consultas de oncología médica. Algo se sabe acerca de los problemas sexuales de las pacientes con cáncer de mama o ginecológico y los varones con cáncer de próstata pero hay un desconocimiento casi completo sobre los demás tumores. Para el cáncer de mama se estima que casi un 50% de las mujeres experimentan disfunción sexual a largo plazo² mientras que para los varones con cáncer de próstata las cifras de disfunción eréctil son variables y oscilan entre el 60 y el 90% tras una prostatectomía radical y entre el 67 y el 85% tras la radioterapia externa, siendo menor con la técnica de la braquiterapia^{3,4}.

Hay distintos tipos de disfunción sexual pero, en términos generales, el trastorno más frecuente para ambos géneros es la pérdida del deseo sexual; por sexos, el más frecuente entre las mujeres es la dispareunia y, entre los varones, la disfunción eréctil; otras alteraciones que pueden presentarse son: aneyaculación, eyaculación retrógrada e incapacidad para alcanzar el orgasmo en los varones y cambios o pérdida en las sensaciones genitales o disminución de la capacidad para alcanzar el orgasmo en las mujeres⁵. Otro problema vinculado a la disfunción sexual en pacientes oncológicos es que no suele resolverse en el primero ni segundo año de supervivencia sino que tiende a mantenerse e, incluso, a incrementarse con el tiempo⁶.

ETIOLOGÍA Y FISIPATOLOGÍA

Numerosos factores contribuyen a la aparición de la alteración sexual en los pacientes oncológicos y supervivientes al cáncer:

- El propio tumor, por su localización en los órganos genitales y en zonas corporales de gran importancia erótica (pene, vulva, mamas, boca) o por los síntomas asociados (dolor, astenia, disnea).
- Los distintos tratamientos antitumorales.
- Los fármacos no antitumorales usados para el control de síntomas.
- Los factores psicológicos propios del paciente o del impacto emocional del diagnóstico.
- El deterioro funcional ligado a los estadios avanzados de la enfermedad.

EL TRATAMIENTO ANTITUMORAL COMO CAUSA DE DISFUNCIÓN SEXUAL.

1. Disfunción sexual relacionada con la cirugía.

Para valorar el riesgo de alteraciones sexuales ligadas a la cirugía de los tumores se deben considerar varios factores con valor predictivo: edad, funcionamiento sexual prequirúrgico, localización y tamaño tumoral y, por último, extensión de la resección quirúrgica.

1a) Cáncer de mama.

En la enfermedad localizada llama la atención en la literatura que, prácticamente, no hay diferencia respecto a frecuencia de relaciones sexuales, facilidad para alcanzar el orgasmo y satisfacción sexual global entre las pacientes tratadas con cirugía conservadora o con mastectomía^{7, 8}. Respecto a las pacientes en recaída, pocos estudios específicos valoran su sexualidad; un estudio longitudinal que compara pacientes recientemente diagnosticadas de cáncer de mama con otras en recaída muestra que estas últimas tienen menos coitos, aunque no hay diferencia en la satisfacción sexual y que los mayores cambios sexuales tienen lugar entre las pacientes más jóvenes⁹.

1b) Cáncer colorrectal.

Afecta a ambos géneros; su aparición se relaciona con la lesión de los nervios autónomos de la pelvis y, en este sentido, influyen el plano de disección, el grado de preservación de dichos nervios y la extensión de la disección pélvica. La lesión nerviosa puede ser directa o bien a través de un daño vascular de los *vasa nervorum* o por alteración quirúrgica en el aporte sanguíneo a los nervios^{10, 11}. El funcionamiento sexual requiere la indemnidad del sistema nervioso autónomo, donde interaccionan el simpático (eyaculación) y el parasimpático (erección). El daño a los nervios hipogástricos supone la afectación del simpático mientras que la lesión quirúrgica de los nervios esplácnicos sacros afecta al parasimpático; la preservación del plexo pélvico es, pues, necesaria para mantener la función eréctil mientras que son precisos ambos- nervio hipogástrico y plexo pélvico- para mantener la eyaculación y el orgasmo¹².

1c) Cáncer de próstata.

Todas las formas de tratamiento para el cáncer localizado de próstata pueden afectar a la sexualidad. En el caso de la cirugía, la prostatectomía radical ha evolucionado hacia una técnica de preservación de nervios con la intención de conservar la función eréctil del paciente y entre un 10 y un 40% la recuperan tras la cirugía¹³; una revisión sistemática de la literatura realizada entre 1997 y 2004 concluye que son dos los parámetros que pronostican una recuperación de las erecciones: la selección de pacientes y la técnica quirúrgica¹⁴.

La inevitable comparación de los resultados sobre la función sexual entre la cirugía y la radioterapia es un tema de interés; tanto la radioterapia conformada en 3D como la braquiterapia presentan resultados favorables respecto de la cirugía; la radioterapia en 3D preserva la función eréctil en un 30 a 60% de los casos pero es importante hacer un seguimiento a largo plazo pues la recuperación tras cirugía ocurre dentro del primer año posterior mientras que 2-3 años después de recibir radiación aún se observan caídas en la tasa de pacientes con potencia; a los 5 años del diagnóstico, sin embargo, algún estudio muestra una mayor prevalencia de impotencia en los pacientes operados que en los radiados^{15, 16}.

El mecanismo de daño tisular es diferente para ambas formas de tratamiento y mientras la cirugía radical lesiona los nervios que controlan el flujo de sangre al pene y su efecto es una disminución de la oxigenación e incremento de los depósitos tisulares de colágeno, la radioterapia daña directamente el sistema arterial que transporta la sangre al pene¹⁷.

Otra consideración merece el tratamiento con braquiterapia, pues con ella se conserva la eyaculación y el retorno a una función sexual normal en el 91% de los menores de 50 años, aunque hay un declive relacionado con el tiempo transcurrido de modo que a los tres años mantiene potencia un 79% de los pacientes y a los 6 años un 59% o menos, según estudios. El motivo de la disfunción eréctil por braquiterapia no se conoce pero se teoriza con el daño causado a las estructuras nerviosas y vasculares ¹⁸.

Un tipo de disfunción poco estudiado en los pacientes tratados de cáncer de próstata es la alteración del orgasmo, que se manifiesta de tres formas:

- Cambios en el orgasmo, manifestados como ausencia, disminución o aumento de su intensidad.
- Dolor (disorgasmia) que puede localizarse en el pene, el abdomen, el recto u otras áreas.
- Incontinencia urinaria asociada al orgasmo (climacturia) de diversa cuantía y aparición ocasional o permanente ^{19, 20}.

1d) Cáncer testicular.

No hay mucha información acerca de las alteraciones sexuales a largo plazo tras la cirugía pero un estudio holandés ha mostrado un descenso en la actividad sexual durante los tres primeros años postorquiectomía que incluye una disminución del deseo; el principal factor predictivo resultó ser el estar soltero mientras que la presencia de depresión resultó serlo a los 3 meses pero no a los 12 meses ²¹. Algún otro estudio sobre el mismo tipo de pacientes muestra que la mayoría de los problemas son de corta duración y que, a largo plazo, la actividad sexual es comparable a la de la población general ^{22, 23}.

1e) Otros tumores pélvicos.

Intervenciones de cáncer de vejiga urinaria, útero, ovarios y vulva pueden causar alteraciones de la función sexual. En el caso de los varones la posibilidad de recuperar la erección depende de la preservación nerviosa, tal como ya hemos visto; en el caso de las mujeres, la remoción total o parcial de la vagina o su estrechamiento quirúrgico pueden causar dispareunia o dificultad para alcanzar el orgasmo, así como pérdida de interés sexual y de lubricación ²⁴. Respecto a la cistectomía radical en mujeres, se asocia sobre todo con dolor durante el coito por reducción del calibre vaginal debido a la resección de la pared anterior vaginal ²⁵ y lo mismo ocurre con la resección abdominoperineal, en la que se quita la pared posterior.

2. Disfunción sexual relacionada con la quimioterapia.

De forma general, la quimioterapia se relaciona con una pérdida de deseo y una disminución de la frecuencia de relaciones sexuales en ambos géneros. Una buena parte de esas alteraciones se asocia a los efectos adversos (trastornos digestivos, mucositis, astenia) y a la alteración del esquema corporal debida a alopecia o la alteración del peso.

En las mujeres, la quimioterapia se asocia a la aparición de sequedad vaginal, dispareunia y dificultad para alcanzar el orgasmo; si a eso se añaden los síntomas menopáusicos facilitados por la inducción de un fallo ovárico precoz, aparecen también la sequedad y atrofia vulvovaginal, la pérdida de lubricación, los sofocos y demás efectos vasomotores así como irritabilidad, alteraciones del humor y del sueño ²⁶.

En los varones, la quimioterapia puede alterar la función eréctil si es neurotóxica pero suele ser reversible tras completar el tratamiento y rara vez puede verse afectada la eyaculación por daño de nervios del sistema nervioso autónomo; en ocasiones, puede haber efecto de interferencia con la producción de testosterona por daño testicular ²⁷.

3. Disfunción sexual relacionada con la radioterapia.

Entre los efectos generales de la radioterapia hay algunos, comunes con la quimioterapia, que pueden alterar la vida sexual de los pacientes, como son la astenia, los trastornos digestivos o la mucositis y otros de carácter más local, relacionados con el lugar de la radiación. La radioterapia pélvica en las mujeres causa alteraciones vaginales del tipo de estenosis y fibrosis vascular que pueden dar lugar a dispareunia; en estudios realizados acerca de la duración de la disfunción sexual se ha observado que puede persistir a lo largo de los 2 años posteriores al tratamiento ²⁸. En el caso de los hombres, la radiación pélvica puede conllevar dificultades en la erección cuya causa no se conoce bien pero se han involucrado en su etiología el daño de la radiación sobre las arterias del pene y también lesión sobre los nervios pudendos o simpáticos y una caída de los niveles de testosterona ²⁹.

Hemos visto en un párrafo anterior las diferencias evolutivas respecto a la erección cuando se compara la cirugía con la radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata.

4. Disfunción sexual relacionada con la hormonoterapia.

En el tratamiento hormonal del cáncer de próstata se utilizan los antiandrógenos y los análogos de la hormona LHRH; los antiandrógenos inhiben la acción de la testosterona en la próstata al competir con ella por los receptores celulares androgénicos; los análogos de la LHRH inhiben la síntesis central de LHRH y, con ello, la de los andrógenos, de forma que los niveles séricos de testosterona sean prácticamente nulos (castración química). El tratamiento combinado de ambos se conoce como bloqueo hormonal completo; los efectos de la caída de los niveles de testosterona se manifiestan como disminución de la libido, impotencia y dificultad para alcanzar el orgasmo así como sofocos; la intensidad de estos síntomas depende de la edad de los pacientes y también de la forma de administración de los fármacos pues se ha observado que utilizar dosis intermitentes o retrasar la prescripción hasta la aparición de síntomas puede disminuir esa morbilidad ³⁰. Los antiandrógenos producen, además, ginecomastia y posible galactorrea.

En el caso de las mujeres, el tamoxifeno usado en el cáncer de mama actúa compitiendo con los estrógenos por los receptores estrogénicos de la célula y se ha relacionado con un aumento del 10% en síntomas como sofocos, sudores nocturnos y flujo vaginal en las pacientes mayores de 45 años; también se han comunicado dificultades para lograr la excitación y alcanzar el orgasmo. Sin embargo, los estudios no han sido conclusivos en cuanto a su impacto en la sexualidad global de las pacientes; se ha correlacionado su efecto negativo sobre las relaciones sexuales y la capacidad para producir sequedad vaginal con su efecto estrogénico y se ha valorado la posibilidad de que dicho efecto agonista estrogénico vaginal se produzca en las mujeres mayores mientras que en las jóvenes haya un efecto antiestrogénico y esto explicaría las diferencias encontradas en función de la edad ³¹.

Igualmente, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) usada en premenopáusicas para inducir castración química pueden causar síntomas menopáusicos, como ocurre en el varón.

Los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol) usados en mujeres postmenopáusicas producen, sobre todo, vaginitis atrófica manifestada como sequedad, prurito, dispareunia y mayor facilidad para las infecciones urinarias³². Su acción consiste en bloquear el enzima aromatasa que convierte los andrógenos en estrógenos.

LOS FÁRMACOS NO ANTITUMORALES COMO CAUSA DE DISFUNCIÓN SEXUAL

Son muchos los fármacos usados en los pacientes oncológicos como tratamiento de soporte o control de síntomas con capacidad directa o indirecta de producir alteración de la función sexual. Los dos grupos más importantes son los opioides y los antidepresivos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRSS).

La reducción de la libido es un efecto bien conocido de los opioides en los consumidores habituales; sin embargo, su acción sobre los pacientes oncológicos que los utilizan para tratar el dolor no está bien estudiada; se sabe que producen una reducción de los niveles de testosterona en los varones y ocasionan amenorrea en las mujeres, para lo cual se han establecido dos mecanismos: por un lado la inhibición de la producción de hormona liberadora de la gonadotropina, con el correspondiente descenso de la hormona luteinizante (LH) y el resultado final de un descenso en la síntesis de testosterona y por otro lado producen hiperprolactinemia, la cual causa un feedback negativo en la liberación de LH y la posterior producción de testosterona. Estos efectos son discontinuos y desaparecen cuando cesa el consumo de opioides.

Se ha estudiado el efecto en pacientes largos supervivientes del cáncer que tomaban opioides para el dolor crónico y se encontró en ellos un hipogonadismo central manifestado en síntomas tales como disfunción sexual, depresión y astenia³². La investigación en este campo es escasa y más en el caso de las mujeres, aunque se han podido constatar reducción de la libido y amenorrea o ciclos irregulares en las premenopáusicas.

El efecto de los antidepresivos IRSS consiste en inhibir la recaptación de la serotonina en la hendidura sináptica, de modo que este neurotransmisor se acumula en ella al inhibirse su mecanismo de absorción; como resultado, se produce una infrarregulación de los receptores postsinápticos y un descenso en la estimulación de los centros eréctiles inferiores. No hay estudios controlados sobre la disfunción sexual que los ISRS producen en los pacientes oncológicos y las cifras comunicadas de descenso de la libido tienen gran variabilidad (del 1 a 60% de los pacientes) según factores tales como la comunicación espontánea del síntoma o el interrogatorio específico, el uso de distintos fármacos de la misma familia y la dosis empleada³³.

LOS FACTORES PSICOLÓGICOS COMO CAUSA DE DISFUNCIÓN SEXUAL EN EL CÁNCER

Los factores psicológicos que pueden actuar sobre el paciente tumoral y alterar su sexualidad son de tres tipos:

- Las creencias erróneas y sensaciones de culpa respecto a la génesis de la enfermedad.
- La presencia de una depresión psíquica concomitante.
- Las alteraciones de la imagen corporal y la autopercepción.

Tanto en hombres como en mujeres no es infrecuente que conceptos erróneos acerca de la génesis del cáncer, de su carácter transmisible o su aparición como castigo por la conducta sexual previa pueden influir, sobre todo cuando la localización del tumor es el área pélvica y más en el caso de mujeres con carcinoma de cuello uterino asociado a papilomavirus.

Igualmente, la coexistencia de una depresión con la enfermedad tumoral puede alterar la función sexual en el sentido de descenso o pérdida del deseo; por ello, debemos considerar la prevalencia de depresión en los pacientes oncológicos (15 a 25% más elevada que en la población común) a la hora de evaluar su función sexual.

Son también importantes las alteraciones en la imagen corporal y en la percepción del propio atractivo tanto en aquellos pacientes que sufren amputaciones (de la mama, la laringe o un miembro) como en los que portan ostomías.

Un estudio que explora la relación entre diversos factores relevantes que afectan a la función sexual en 175 mujeres diagnosticadas de cáncer ginecológico muestra que tres son los factores más importantes: la presencia de síntomas psíquicos/estado de salud, el papel de la pareja y la autoimagen sexual³⁴.

SEXUALIDAD DE LOS SUPERVIVIENTES A UN CÁNCER DE LA EDAD PEDIÁTRICA

Es interesante conocer la repercusión que en la vida sexual adulta puede tener el diagnóstico y tratamiento de un cáncer durante la infancia. En este sentido, hay un estudio transversal norteamericano sobre 599 pacientes diagnosticados de diversos tumores sólidos y hematológicos en el que los pacientes eran menores de 21 años cuando fueron diagnosticados y tenían entre 18 y 39 años en el momento de entrar en el estudio y cuyos resultados muestran que el 55% de las mujeres y el 32% de los varones refirieron algún tipo de alteración sexual en el momento de ser preguntados y ésta era de diversos tipos: un 8.5% de los varones refirieron la erección como algo o muy afectada; la excitación sexual estaba algo o muy afectada para el 17% de las mujeres y el 7% de los varones mientras que la falta de interés sexual aparecía en un 19% de las mujeres y un 10% de los varones.

Resultaron ser factores predictivos las siguientes condiciones: en las mujeres, estar casadas y presentar problemas de salud y en los varones, tener bajos ingresos y padecer problemas de salud. El estudio tiene algunas limitaciones y lo cierto es que sus resultados no consiguen establecer una relación directa entre las secuelas sexuales y el diagnóstico previo de cáncer o su tratamiento ³⁵.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Para evaluar la función sexual en una consulta de oncología se necesita tiempo, conocimiento y algún instrumento que se pueda aplicar en ese ámbito pero lo cierto es que no hay pautas claras de actuación para el profesional. Por otro lado, algunos pacientes -o el propio médico- pueden no sentirse cómodos al expresar ese tipo de dificultades o no consideran prioritario abordarlas en ese contexto. En cualquier caso, es importante tratar el tema si el paciente lo desea y hacerlo delante de su pareja.

Por supuesto, durante la información inicial respecto a secuelas o efectos adversos de los distintos tratamientos planteados, la función sexual y su posible deterioro deben ser explicados como cualquier otra toxicidad y, en el contexto de la educación sanitaria del paciente, ofrecerle consejos o recomendaciones que puedan disminuir las dificultades o aclarar dudas. Una vez completado el tratamiento, las revisiones parecen la ocasión idónea para valorar la afectación sexual que persista y el abordaje de sus posibles soluciones.

Las dos grandes dificultades que encuentra el oncólogo para abordar la sexualidad de sus pacientes es la falta de tiempo que puede dedicar a cada uno y su propia falta de formación; estos problemas se pueden solventar si el propio oncólogo u otro miembro del equipo asistencial reciben entrenamiento en este sentido. Existen algunos cuestionarios breves específicos para ambos géneros -aunque no para pacientes oncológicos- de uso muy escaso en la práctica habitual ^{36, 37, 38, 39}.

Para los varones contamos con:

- BMSFI (Cuestionario Breve sobre Función Sexual del Varón)
- SHIM (Cuestionario de Salud Sexual para Hombres).

Para las mujeres:

- BISF-W (Breve Índice de Función Sexual para Mujeres)
- SHF (Formulario de Historia Sexual), el CSFQ (Cuestionario sobre Cambios en la Función Sexual)
- DISF/DISF-SR (Entrevista de Derogatis sobre Función Sexual)
- FSFI (Índice Femenino de Función Sexual)
- GRISS (Cuestionario de Satisfacción Sexual de Golombock-Rusk).

Probablemente, lo más útil por su sencillez y brevedad sea hacerle al paciente una pregunta abierta acerca de las posibles anomalías que percibe en su vida sexual en relación con la que tenía antes del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y, en caso de detectar dichas anomalías y no considerarse preparado para abordarlas, recurrir a otros especialistas, como profesionales de la salud mental y sexólogos, ginecólogos o urólogos.

Es importante no descuidar los aspectos clínicos a la hora de evaluar la sexualidad de los pacientes oncológicos como son la comorbilidad y el efecto de determinados fármacos y practicar las pruebas complementarias analíticas y de imagen que se consideren precisas.

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS Y SUPERVIVIENTES AL CÁNCER

El tratamiento de los trastornos sexuales en los pacientes oncológicos tiene tres vertientes:

1. La prevención, mediante la elección de la modalidad terapéutica que permita la preservación nerviosa o vascular de las estructuras pélvicas y el mantenimiento de los niveles hormonales. En apartados anteriores hemos visto cómo la técnica quirúrgica podía resultar en una mayor o menor afectación de la función sexual de los pacientes, tanto en el caso del cáncer de próstata como de vejiga, recto, útero y resto de genitales femeninos, así como el papel que la quimioterapia, la radioterapia y la hormonoterapia pueden jugar en este proceso.

2. La educación sexual, orientada a salvar las dificultades físicas o psíquicas que hayan podido surgir, empezando por una buena información previa a cualquier tratamiento que pueda afectar a la función sexual.

El oncólogo debe abordar las dificultades, dudas o temores que el paciente y su pareja tengan respecto a la reanudación de la actividad sexual tras el tratamiento, a veces relacionados con la imposibilidad de realizar el coito; en este caso, se recomienda centrar la atención sobre las zonas erógenas y enfocar la relación en actos no relacionados con la penetración. Hay ejercicios (sensate focus) para centrar el placer sensorial en actividades no coitales como los masajes, que pueden intensificar la comunicación en la pareja, reducir la ansiedad y promover la intimidad ⁴⁰.

También se considera, dentro de las técnicas de rehabilitación sexual, la posibilidad de la masturbación como vía de exploración de las propias sensaciones sin la presión originada por la presencia de la pareja.

Es importante, igualmente, que la pareja elija un momento propicio para tener la relación, cuando más descansada y relajada se encuentre y que se utilicen las fantasías, sueños e incluso la relajación y la respiración profunda como técnicas que mejoren la respuesta sexual.

Las dificultades surgidas por la presencia de cicatrices o de ostomías capaces de perturbar el coito pueden ser solventadas o, al menos aliviadas, mediante la exploración de posturas alternativas que diluyan la ansiedad ante la propia imagen o el impacto para la pareja ⁴¹. Respecto a las bolsas colectoras de fluidos, hay numerosas recomendaciones para minimizar su interferencia en el contacto sexual como no comer o beber antes de la relación para evitar el contenido, planificar el contacto a una hora en que no se produzca habitualmente la defecación, cambiar la bolsa si tiene 1/3 de contenido para que resulte plana y vacía, utilizar filtros de olor y, si es la propia presencia de la bolsa lo que crea la dificultad, usar fundas decorativas.

3. Las medidas farmacológicas e instrumentales que puedan contribuir a restaurar la actividad sexual normal.

Son distintas para ambos géneros y dependen de cual sea el problema: disfunción eréctil en el varón, alteraciones vulvovaginales en la mujer y, en ambos géneros, síntomas vasomotores y ausencia de deseo sexual .

3a) Disfunción eréctil.

Es el problema más frecuente entre los varones que padecen o han padecido un cáncer y se define como la imposibilidad de alcanzar y mantener una erección penénea suficiente para permitir una relación sexual satisfactoria ⁴².

Hay varias posibilidades de tratamiento, adaptadas a la situación y necesidades de cada paciente ⁴³:

- **Inhibidores de la fosfodiesteras-5.**
- **Dispositivos peneanos de vacío.**
- **Inyecciones de prostaglandina E1 en el pene o la uretra.**
- **Prótesis peneana.**

- Los **inhibidores de la fosfodiesterasa-5** son la opción más aceptada por los pacientes por ser la menos agresiva; estos fármacos inhiben la enzima que degrada el óxido nítrico, radical libre fundamental en el mecanismo de erección; como consecuencia, se relaja la musculatura lisa del pene y aumenta el flujo de sangre a los cuerpos cavernosos.

Hay tres en el mercado, administrables por vía oral: sildenafil, vardenafil y tadalafil, y, aunque no hay estudios que los comparen directamente entre sí, se sabe que su eficacia es similar y difieren en el tiempo de acción, superior para el tadalafil ⁴⁴. Ninguno de ellos tiene la capacidad de incrementar el deseo sexual, que debe estar presente para obtener la erección.

La contraindicación mayor para su uso es la toma concomitante por parte del paciente de nitratos o de alfa bloqueantes del tipo de la terazosina y la doxazosina.

Las respuestas en pacientes oncológicos dependen de muchos factores y, sobre todo, del tratamiento previo; en el caso de los prostatizados, el sildenafil produce erección en el 72% de los que tengan preservación nerviosa y sólo un 15% en los que no la tengan.

Un concepto novedoso en este aspecto es el de la rehabilitación peneana precoz tras la cirugía de prostatectomía radical, pues se ha establecido que el daño producido por la cirugía puede abocar a una hipooxigenación de los tejidos del pene debida a su flaccidez permanente y comprometer la futura función eréctil ⁴⁵; la recuperación postcirugía dura entre 3 y 6 meses y la recuperación total puede llevar hasta un año, por lo que se considera importante que, durante este tiempo, el paciente tenga erecciones para mantener un buen aporte vascular; el objetivo es comenzar a tenerlas dentro de los 6 meses siguientes a la cirugía y la indicación terapéutica es un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, en concreto el sildenafil a dosis de 100 mg., tomado 4 veces y posterior valoración de la respuesta: si no hay capacidad para la penetración, se deben iniciar inyecciones intrapeneanas como alternativa pero si la respuesta es buena, se continúa con el sildenafil. Hay un estudio randomizado hecho en 84 pacientes que muestra, en los 48 que hicieron rehabilitación precoz, una diferencia estadísticamente significativa favorable a partir del segundo año en cuanto a erecciones funcionales no asistidas, respuesta al sildenafil y puntuaciones de función eréctil normal en la escala IIEF.

Otra modalidad de rehabilitación precoz consiste en la toma diaria nocturna de sildenafil después de una prostatectomía con preservación nerviosa bilateral ⁴⁶; como resultado, se ha incrementado en 7 veces el retorno de la erección espontánea a los 2 meses de suspender el fármaco; el mecanismo que se ha involucrado en este efecto es el papel del sildenafil en la regeneración neuronal y en la neuroprotección.

Son necesarios estudios randomizados con seguimientos de al menos 2 años para poder sacar conclusiones definitivas sobre los resultados de la rehabilitación peneana precoz.

- Las **inyecciones intracavernosas y uretrales** son otra alternativa para la disfunción eréctil, pero tienen una alta tasa de abandono ⁴⁷. Consisten en inyectar prostaglandina E1 que atrapa la sangre en el pene; puede ser dolorosa y causar fibrosis y priapismo.

- Respecto a los **dispositivos de vacío** ⁴⁸, se basan en la producción de una succión tras introducir el pene en una bomba con un mango succionador; de este modo se conduce la sangre hacia el pene; una anilla de goma en la base retiene la sangre durante unos 30 minutos para que se mantenga la erección.

- Las **prótesis de pene** son una solución definitiva, por lo general reservada a los pacientes que no logran mejoría con tratamientos previos ⁴⁹. Es un buen tratamiento para disfunción irreversible en pacientes con largas expectativas de supervivencia. El momento idóneo para su colocación es de 6 a 12 meses después de la cirugía.

3b) Alteraciones vulvovaginales.

El trastorno más frecuentes asociado a la disminución de estrógenos circulantes -ya sea por causa quirúrgica, por radioterapia, quimioterapia o por efecto hormonal- es la vulvovaginitis atrófica, sufrida por cerca de un 50% de las pacientes y manifestada como sequedad vaginal, prurito, dispareunia e infecciones urinarias de repetición que, además, no se resuelven con el paso del tiempo; estas manifestaciones son especialmente llamativas con el uso de los inhibidores de la aromatasa en mujeres con cáncer de mama.

- El tratamiento de elección son los estrógenos tópicos en las pacientes con antecedente tumoral no hormonodependiente, en cualquiera de sus formas de presentación ⁵¹: el anillo de estradiol (Estring) que contiene una preparación de liberación lenta o bien los estrógenos vaginales en tableta (Vagifem) o en crema (Premarin); todos ellos son equivalentes en el alivio de los síntomas de la vaginitis atrófica aunque la tableta parece producir menos proliferación endometrial y, en principio, todos son mínimamente absorbidos de forma sistémica pero en el caso de pacientes con antecedente de cáncer de mama hay un pequeño estudio con la tableta de estrógeno en mujeres tratadas con un inhibidor de la aromatasa donde se muestra una elevación notable aunque transitoria del estradiol sérico en las fases precoces del tratamiento, lo cual supone una reversión de la supresión estrogénica y una posible contraindicación para su uso ⁵¹. Los preparados con estriol son tan eficaces como los de estradiol pero tienen la ventaja de que el estriol no puede convertirse en estradiol, por lo que serían los recomendados en pacientes con cáncer estrogendependiente aunque éstas deben ser informadas de que la seguridad de estos productos no ha sido del todo establecida.

- Son menos eficaces que los estrógenos pero constituyen una alternativa sin contraindicaciones los productos hidratantes (Replens) y lubricantes con base de agua (Astroglide) para vulva y vagina ⁵⁰. Igualmente, el uso de geles anestésicos antes del coito pueden mejorar la molestia asociada a la sequedad vulvar.

- La pérdida de calibre o elasticidad vaginal como consecuencia de un tratamiento quirúrgico o radioterápico puede causar dispareunia; hay varias posibilidades de mejora, desde los ejercicios de Kegel para relajar la musculatura pubococcígea hasta los dilatadores vaginales de tamaño progresivo.

- Un tratamiento aprobado por la FDA para uso en disfunción sexual femenina con el objetivo de incrementar la excitación y que no precisa el uso de fármacos es el llamado EROS-CTD (dispositivo de terapia clitoridea); se trata de un aparato que realiza una suave succión sobre el clítoris para incrementar el flujo de sangre y la sensación placentera. Su eficacia se ha visto en pequeños estudios piloto; uno de ellos, realizado en mujeres con antecedente de cáncer de cérvix tratadas con radioterapia ⁵² ha mostrado, a los tres meses de uso, una diferencia favorable estadísticamente significativa en cuanto a incremento del deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción sexual y reducción del dolor.

3c) Síntomas vasomotores por privación hormonal en ambos géneros

Opciones terapéuticas en las mujeres.

Cerca de un 80% de las mujeres con menopausia natural experimentan sofocos -el síntoma vasomotor más característico- caracterizados por la aparición súbita de calor ascendente hacia la cara acompañado de enrojecimiento facial y sudoración y, en ocasiones, de palpitations y ansiedad; su duración suele ser de 2 a 4 minutos y pueden ocurrir varias o muchas veces al día, incluso de noche, durante el sueño.

Las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama presentan hasta 5 veces más síntomas vasomotores que la población general ⁵³ y son producidos, sobre todo, por la alteración hormonal.

La terapia hormonal sustitutiva es el tratamiento más eficaz para los síntomas tanto vasomotores como producidos por la vaginitis atrófica en la población general pero los resultados del estudio WHI publicado en 2002 que mostraban un incremento del 24% del riesgo de cáncer de mama cuando se utilizaba una combinación de estrógenos y progestágenos en mujeres sanas ⁵⁴ hundió el prestigio del tratamiento, cuyo uso disminuyó radicalmente; en el mismo estudio, la rama de pacientes que usaba solamente estrógenos no mostró, sin embargo, aumento del riesgo de cáncer de mama.

Respecto a los estudios en pacientes con antecedente de cáncer de mama, se observó la misma tendencia al usar la combinación estrógeno-progesterona, con un importante aumento de recurrencias⁵⁵, cosa que no ocurrió en otro estudio en el que no se usaban los progestágenos de forma continua⁵⁶.

En la actualidad, de forma general, se considera contraindicado el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y progestágenos en pacientes con antecedente o diagnóstico de cáncer de mama.

Se han intentado introducir en estas pacientes otros fármacos como la tibolona, esteroide sintético con débil efecto estrogénico, progestacional y androgénico pero los resultados del estudio LIBERATE mostraron que la tasa de recurrencia del cáncer mamario era mayor para las que recibían el fármaco⁵⁷, por lo que tampoco se considera indicado su uso.

Para las mujeres con una menopausia inducida y muy sintomática que padezcan o hayan padecido un cáncer no hormonodependiente, las indicaciones y contraindicaciones de la THS son las mismas que para la población general, por lo que la decisión debe tomarse a la luz de la información actualizada, valorando el riesgo-beneficio y con una supervisión constante.

Además del aumento de riesgo de sufrir un cáncer de mama o una recidiva del mismo, la THS se ha asociado a la aparición de otros tumores: endometrio y ovario.

Según los resultados de los estudios más importantes, el riesgo asociado de cáncer de endometrio no se incrementa respecto a la población general cuando se usan estrógenos mas progestágenos pero sí con el uso exclusivo de estrógenos, tal como muestra el estudio de la WHI y confirma el gran estudio epidemiológico inglés del Millón de Mujeres⁵⁸.

La terapia hormonal sustitutiva se considera contraindicada en mujeres con diagnóstico actual o antecedente de cáncer de endometrio.

Respecto al cáncer de ovario, ambos estudios mostraron un incremento en la aparición cuando se usaba la combinación de estrógenos y progestágenos⁵⁹ aunque otros estudios anteriores habían resultado negativos. En el metaanálisis de Garg et al de 1966-1997⁶⁰ se concluye que con menos de 5 años de THS no hay riesgo de cáncer de ovario, y hay beneficios para los síntomas de la menopausia, para la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. Puesto que la latencia del cáncer de ovario es de unos 25 años, es probable que el tratamiento hormonal estimule tumores no diagnosticados en ese momento, en lugar de la transformación maligna *per se*. Es precisa más investigación para determinar el riesgo par amujeres sanas y para las que hayan padecido ya un cáncer de ovarios. En pacientes con antecedente de cáncer de ovario no hay recomendaciones claras sobre la contraindicación pero, en caso de usarse la TSH, es mejor hacerlo por un periodo no superior a 5 años.

Por el contrario, las mujeres que tomaban doble terapia mostraron en el estudio de la WHI un descenso de incidencia de cáncer de colon del 37%, mientras que la terapia solamente estrogénica no tenía efecto significativo.

El melanoma maligno es, también, un tumor estrógenodependiente pero hay pocos estudios que pongan en relación su aparición con el uso de THS; hasta el momento, no hay evidencias epidemiológicas que demuestren un aumento del riesgo de aparición; respecto a pacientes ya diagnosticadas, en el caso de un tumor con bajas probabilidades de recaída hay autores que abogan por no contraindicar para su uso⁶¹.

Hay muchas preguntas pendientes de respuesta respecto al tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes con antecedente tumoral que deberán se respondidas en el futuro.

3d) Tratamiento no hormonal de los síntomas menopáusicos.

Para las pacientes con antecedente de cáncer de mama y para aquellas cuyo tumor no sea hormonodependiente pero por otros motivos no deban o no deseen recibir estrógenos, hay alternativas basadas en terapias alternativas, en fármacos y en opciones no farmacológicas, sobre todo técnicas cognitivo-conductuales y modificaciones del estilo de vida ^{62, 63}.

- Entre las **terapias alternativas**, dos de ellas han mostrado alguna respuesta: las isoflavonas de soja y la cimifuga racemosa (cohosh negro); las isoflavonas son una clase de fitoestrógenos y parecen tener cierta actividad estrogénica aunque los resultados de los estudios son muy variados entre la eficacia y la ineficacia total; además, no se conoce la seguridad de su uso en pacientes con antecedentes de cáncer de mama.

La cimifuga racemosa ha mostrado en algunos estudios capacidad para mejorar los síntomas climatéricos pero se ha mostrado ineficaz en otros.

En este grupo están también la vitamina E, el ginseng y otros derivados vegetales.

Ninguna de las terapias alternativas alcanza el nivel de eficacia exigible para poder ser recomendada como tratamiento de los sofocos menopáusicos en las pacientes oncológicas.

- Entre los **fármacos** utilizados contra los síntomas vasomotores se encuentran:
 - Los que no se recomiendan por inconsistencia de sus resultados o por sus efectos adversos: Clonidina (agonista alfa 2 adrenérgico), Bellergal (combinación de alcaloides de la belladona y fenobarbital), Metildopa y Veralipride (efecto antidopaminérgico). La clonidina se ha mostrado eficaz en sofocos leves y moderados pero a expensas de importantes efectos adversos.
 - Los que han demostrado eficacia y aceptable tolerancia y se consideran una opción en pacientes con antecedente de cáncer de mama o cualquier otro antecedente tumoral pero que no deseen o deban por otras razones recibir tratamiento hormonal sustitutivo. Forman parte de este grupo:
 - *Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRSS) e inhibidores de la serotonina y la noradrenalina (IRSN): ambos grupos de antidepressivos han resultado ser más eficaces que el placebo en los ensayos clínicos randomizados para la reducción de los síntomas vasomotores a corto plazo ⁶⁴, aunque son menos eficaces que la hormonoterapia (en ausencia de estudios que comparen ambas terapias).*

Entre los IRSS están la paroxetina y la fluoxetina, la sertralina y el citalopram y entre los IRSN, la venlafaxina y desvenlafaxina y la mirtazapina.

Los fármacos citados tienen efectos adversos que deben ser conocidos y evaluados antes de tomar la decisión de tratar con ellos; se debe considerar la posibilidad de una disminución de la libido en las pacientes por su uso. Tampoco hay que olvidar la posibilidad de aparición de un síndrome de abstinencia ante la supresión brusca de los antidepressivos.

Por último, debe ser considerado el efecto inhibidor sobre el enzima CYP2D6 del citocromo p450 de alguno de ellos, como la paroxetina y la fluoxetina, pues pueden producir interacciones metabólicas en pacientes que estén recibiendo tamoxifeno, el cual utiliza dicha vía para transformarse en su metabolito activo, el endoxifeno; con la información actual disponible, los fármacos con menor efecto inhibitorio son la venlafaxina y el citalopram.

- *Gabapentina: se usa para tratar la epilepsia y el dolor neuropático pero ha mostrado una notable eficacia, equivalente a la hormonoterapia en el control de los sofocos en pacientes sanas y también en un estudio randomizado frente a placebo sobre 420 pacientes con cáncer*

La dosis eficaz es de 900 mg/día y tiene la ventaja de no presentar interacciones farmacológicas y no causar disfunción sexual como efecto adverso y ser mejor tolerado que los antidepresivos; no se produce síndrome de abstinencia tras su supresión pero algunos de sus efectos secundarios, como la somnolencia y los mareos, afectan a más del 20% de las pacientes.

- Pregabalina: tiene un mecanismo de acción similar a la gabapentina y se ha estudiado su efecto en un estudio randomizado comparado con placebo sobre mujeres sin antecedente tumoral, con resultados de un 65% de disminución con 75 mg/12 horas y un 71% con 150 mg/12 horas y efectos secundarios leves, por lo general⁶⁶.

En la actualidad, en ausencia de posibilidad o deseo de usar la terapia hormonal sustitutiva, los IRSS/ IRSN y la gabapentina son las mejores opciones disponibles para las pacientes con diagnóstico o antecedente de cáncer.

- **Terapias no farmacológicas** e intervenciones sobre el estilo de vida.

Hay pocos datos clínicos basados en estudios acerca del efecto de técnicas como el yoga, la relajación, la respiración controlada, la terapia cognitiva en el control de los sofocos en pacientes con antecedentes tumorales; todas ellas son terapias prometedoras pendientes de mostrar claramente su eficacia frente a placebo. La acupuntura ha mostrado mejoría en la intensidad y frecuencia de los sofocos frente a placebo así como mejoría en la calidad del sueño⁶⁷.

En el momento actual estas técnicas no pueden recomendarse como tratamiento de los síntomas vasomotores en las pacientes oncológicas.

Respecto a los cambios en el estilo de vida, medidas asequibles como el ejercicio regular, la reducción de peso, el uso de prendas ligeras que puedan quitarse con facilidad y la evitación de desencadenantes de los sofocos, como el calor directo o la cafeína pueden ayudar a minimizar su intensidad.

Opciones terapéuticas para los síntomas vasomotores en los varones.

Aún menos estudios y opciones tienen los varones con síntomas vasomotores producidos por la terapia hormonal de privación androgénica usada en el cáncer de próstata, los cuales aparecen en más del 75% de los pacientes. Se han estudiado diversos fármacos: la clonidina, capaz de mejorar los sofocos leves o moderados en las mujeres, se ha mostrado ineficaz en los hombres; los estrógenos o progestágenos sí resultan eficaces, con una disminución del 75% frente a un 25% producida por el placebo pero su uso se ve limitado por los efectos secundarios. La gabapentina, comparada con placebo en un estudio randomizado en 214 pacientes, ha mostrado una eficacia moderada, con disminución de aproximadamente un 50% de los sofocos a dosis de 900 mg. al día y una excelente tolerancia ⁶⁸, por lo que puede ser una opción terapéutica, igual que en las mujeres.

3e) La ausencia de deseo sexual.

Es un problema que afecta a los dos géneros y constituye un trastorno complejo y duradero.

En el caso de los varones se relaciona con un descenso de los niveles circulantes de testosterona y el tratamiento, salvo que se trate de un tumor androgenoindependiente, es la sustitución con inyecciones o parches de testosterona, aunque su efectividad depende de los niveles séricos previos a la enfermedad que tuviera el paciente y están contraindicados en el cáncer de próstata.

La pérdida de deseo sexual en las mujeres es un asunto complicado porque pueden actuar factores muy distintos, tanto de orden físico como psíquico. El uso de testosterona por vía transdérmica se

ha valorado en distintos grupos con trastorno por deseo sexual hipoactivo; aunque los estudios pivotaes sobre población no oncológica fueron positivos, en un estudio realizado en supervivientes del cáncer ⁶⁹ que incluía 150 mujeres randomizadas a recibir 10 mg. de testosterona transdérmica o placebo durante 4 semanas, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el incremento del deseo sexual a pesar de constatarse una elevación de los niveles séricos de andrógenos solamente en las mujeres que recibían la hormona. En la actualidad, su indicación en España se limita a las mujeres que hayan sufrido histerectomía y doble anexectomía y debe acompañarse de terapia estrogénica.

La indicación única en menopausia quirúrgica se basa en el hecho de que en las mujeres con menopausia natural el descenso de niveles de testosterona no es drástico debido a que su precursor DHEA (dehidroepiandrosterona) se sintetiza en las glándulas adrenales y se transforma en testosterona en el ovario postmenopáusico; sin embargo, cuando se practica una ooforectomía bilateral, este proceso se interrumpe y los niveles de testosterona caen. El acompañamiento de estrógenos tiene como objetivo mejorar la vaginitis atrófica; su presencia en el tratamiento hace que el parche esté contraindicado en mujeres con antecedente de cáncer dependiente de estrógenos.

A día de hoy no hay datos suficientes para afirmar que la testosterona usada sola pueda mejorar la libido en mujeres con antecedente tumoral y deficiencia estrogénica.

Por otra parte, la seguridad del uso de andrógenos en pacientes con antecedente de cáncer de mama no se conoce, pues es sabido que pueden aromatizarse a estrógenos e incrementar el riesgo de recidiva; de forma indirecta podemos sacar conclusiones de los resultados de un gran estudio ⁷⁰ realizado con más de 8000 pacientes, unas 2000 tratadas con testosterona en diversas formas de administración, cuya tasa de cáncer de mama no fue superior a la del grupo control.

Es importante también dejar claro a las pacientes que no hay ningún fármaco que pueda restaurar el deseo sexual en presencia de un ambiente hormonal normal, es decir, que no existen las sustancias afrodisíacas.

CONCLUSIONES

- La sexualidad humana es un fenómeno complejo y multidimensional que puede alterarse en los pacientes oncológicos de forma prolongada o permanente, tanto por el propio tumor como por los tratamientos administrados, además de verse muy influida por factores psicológicos.
- Para ambos géneros el trastorno más frecuente es la falta de deseo sexual y en la valoración por sexos, en los varones es la disfunción eréctil y en las mujeres, la dispareunia.
- Es importante diagnosticar la disfunción sexual y hacer, al menos, una evaluación mínima que permita conocer la intensidad, duración, manifestaciones y repercusión sobre la calidad de vida del paciente y su pareja.
- Hay tratamientos eficaces, unos basados en la educación sanitaria y sexual, otros en los aspectos psicológicos y otros basados en fármacos y técnicas instrumentales y es importante que el oncólogo los conozca pues, aunque no esté capacitado para aplicarlos y hacer un seguimiento específico, puede enviar al paciente al especialista concreto que pueda hacerlo.
- En todos los aspectos comentados en el artículo hay numerosas dudas e incertidumbres que deben ser respondidas y aclaradas mediante la realización de ensayos clínicos a fin de poder establecer principios de tratamiento basados en pruebas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Derogatis LR, Kourlesis SM (1981). An approach to evaluation of sexual problems in the cancer patients. *CA Cancer J Clin* (1): 46-50.
2. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, et al. (1998) Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol* 16 (2): 501-14.
3. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS et al (2000) Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate cancer Outcomes Study. *JAMA* 283 (3): 354-60.
4. Robinson JW, Moritz S, Fung T. (2002) Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 (4): 1063-8.
5. Schover LR, Montague DK, Lakin MM. (2005) Sexual problems. In: De Vita jr, Hellman S, Rosemberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, pp 2857-2872.
6. Broeckel JA, Thors CL, Jacobsen PB et al. (2002) Sexual functioning in long-term breast cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 75 (3): 241-8.
7. Schover LR. (1994) Sexuality and body image in younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* (16): 177-82.
8. Schover LR, Yetman RJ, Tuason LJ et al. (1995) Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image and sexuality. *Cancer* 75 (1) 54-64.
9. Andersen BL, Carpenter KM, Yang HC et al. (2007) Sexual well-being among partnered women with breast cancer recurrence. *J Clin Oncol* 25 (21): 3151-7.
10. Nesbøskken A, Nygaard K, Bull-Njaa T et al. (2000) Bladder and sexual dysfunction after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 87 (2):206-10.
11. Chorost MI, Weber TK, Lee RJ et al. (2000) Sexual dysfunction, informed consent and multimodality therapy for rectal cancer. *Am J Surg* 179 (4): 271-4.
12. Masui H, Ike H, Yamaguchi S et al. (1996) Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 39 (10): 1140-5.
13. Robinson JW, Moritz S, Fung T. (2002) Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 (4): 1063-8.
14. Montorsi F, Briganti A, Salonia A et al. (2004) Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Urology* 64 (2): 123-33.
15. Talcott JA, Rieker P, Clark JA et al. (1998) Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 16(1): 257-83.
16. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al. (2004) Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 96 (18): 1358-67.
17. Zelefsky MJ, Eid JF. (1998) Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1): 129-33.
18. Woolsey J, Miller N, Theodorescu D. (2003) Permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: a current review. *World J Urol* 21 (4): 209-19.
19. Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P et al. (2004) The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. *BJU Int* 34 (4): 603-5.
20. Choi JM, Nelson CJ, Stasi J et al. (2007) Orgasm associated incontinence (climacturia) following radical pelvic surgery: rates of occurrence and predictors *J Urol* 177 (6): 2223-6.
21. Tuinman MA, Hoekstra HJ, Vidrine DJ et al. (2010) Sexual function, depressive symptoms and marital status in nonseminoma testicular cancer patients: a longitudinal study. *Psychooncology* 19 (3):238-47.
22. Joly F, Héron JF, Kalusinski L et al. (2002) Quality of life in long-term survivors of testicular cancer: a population-based case-control study. *J Clin Oncol* 20 (1):73-80.
23. Dahl AA, Bremnes R, Dahl O et al. (2007) Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors? *Eur Urol* 52 (5): 1438-47.
24. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC et al. (2004) Early-stage cervical carcinoma, radical hysterectomy and sexual function. A longitudinal study. *Cancer* 100 (1): 97-106.
25. Schover LR, von Eschenbach AC. (1985) Sexual function and female radical cystectomy: a case series. *J Urol* 134 (3): 465-8.
26. Broeckel JA, Thors CL, Jacobsen PB et al. (2002) Sexual functioning in long-term breast cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. *Breast cancer res Treat* 75 (3): 241-8.
27. Gradishar WJ, Schilsky RL.(1988) Effects of cancer treatment on the reproductive system. *Crit Rev Oncol*

- Hematol 8 (2): 153-71.
28. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC et al. (2003) Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 (4): 937-49.
 29. Heriot AG, Tekkis PP, Fazio VW et al. (2005) Adjuvant radiotherapy is associated with increased sexual dysfunction in male patients undergoing resection for rectal cancer: a predictive model. *Ann Surg* 242 (4): 502-10.
 30. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC et al. (2002) Coping and health-related quality of life in men with prostate cancer randomly assigned to hormonal medication or close monitoring. *Psychooncology* 11 (5): 401-14.
 31. Pérez DG, Zahasky KM, Loprinzi CL et al. (2007) Tamoxifen-associated hot flashes in women. *Support cancer Ther* 4 (3): 152-6.
 32. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. (2005) Results of the ATAC (Arimidex, tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365 (9453): 60-2.
 32. Rajagopal A, vassilopoulou-sellin R, Palmer JL et al. (2004) Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 100 (4): 851-8.
 33. Rosen RC, Lane RM, Menza M. (1999) Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 19 (1): 67-85.
 34. Carpenter KM, Andersen BL, Fowler JM et al. (2009) Sexual self schema as a moderator of sexual and psychological outcomes for gynaecologic cancer survivors. *Arch Sex Behav* 38 (5):828-41.
 35. Zebrack BJ, Foley S, Wittmann D et al. (2010) Sexual functioning in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 19 (8): 814-22.
 36. Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. (1997) The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49 (6): 822-30.
 37. Rosen RC. (2004) Evaluation of the patient with erectile dysfunction: history, questionnaires and physical examination. *Endocrine* 23 (2-3): 107-11.
 38. Althof SE, Rosen RC, Derogatis LR et al. (2005) Outcome measurement in female sexual dysfunction clinical trials: review and recommendations. *J Sex Marital Ther* 31 (2):153-66.
 39. Meston CM, Derogatis LR. (2002) Validated instruments for assessing female sexual function. *J Sex Marital Ther* 28 (Suppl 1): 155-64.
 40. Roth AJ, Carter J, Nelson CJ. 2010) Sexuality after cancer. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB et al., eds: *Psycho-oncology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc, pp 245-50.
 41. Snow B. (1980) The ostomist: self image and sexual problems. *Sex Disabil* 3(3): 156-8.
 42. NIH Consensus Development Panel of Impotence. NIH Consensus Conference. Impotence (1993) *JAMA* 270 (1): 83-90.
 43. Hanash KA. (1997) Comparative results of goal oriented therapy for erectile dysfunction *J Urol* 157 (6): 2135-8.
 44. Shabsigh R. Therapy of ED. (2004) PDE-5 inhibitors. *Endocrine* 23 (2-3): 135-41.
 45. Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A et al. (2010) Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. *J Sex Med* 7 (4 Pt 2): 1687-98.
 46. Padma-Nathan H, McCullough A, Forest C. (2004) Erectile dysfunction secondary to nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: comparative phosphodiesterase-5 inhibitor efficacy for therapy and novel prevention strategies. *Curr Urol Rep* 5 (6): 467-71.
 47. Mydio JH, Viterbo R, Crispin P. (2005) Use of combined intracorporal injection and a phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for men with a suboptimal response to sildenafil and/or vardenafil monotherapy after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 95 (6): 843-6.
 48. Levine LA. (2004) External devices for treatment of erectile dysfunction. *Endocrine* 23 (2-3): 157-60.
 49. Milbank AJ, Montague DK. (2004) Surgical management of erectile dysfunction. *Endocrine* 23 (2-3): 161-5.
 50. Kendall A, Dowsett M, Folkered E, Smith I. (2006) Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 17: 584-7.
 51. Baker VL. (1994) Alternatives to oral estrogen replacement. Transdermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and ring, implants, other methods of delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 21 (2): 271-97.
 52. Schoder M, Mell LK, Hurteau JA et al. (2005) Clitoral therapy device for treatment of sexual dysfunction in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 (4): 1078-86.

53. Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A et al. (2002) Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 23 (6): 501-9.
54. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288 (3): 321-33.
55. Molmberg I, Anderson H. (2004) HABITS (steering and data monitoring committees. HABIT (hormonal replacement therapy after breast cancer- is it safe?), a randomised comparison trial stopped. *Lancet* 363 (9407): 453-5.
56. von Schoultz E, Rutqvist LE. Stockholm Breast Cancer Study Group. (2005) Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97 (7): 533-5.
57. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al. (2009) Safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 10 (2): 135-46.
58. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators (2005) Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 365 (9470): 1543-51.
59. Beral V, Million Women Study Collaborators (2007) Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 396: 1703-10.
60. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. (1998) Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92: 472-479.
61. Driscoll MS, Grant-Kels. (2007) Hormones, nevi and melanoma. An approach to the patient. *J Am Acad Dermatol* 57: 919-31.
62. Nelson HD, Vesco KK, Haney E et al. (2006) Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295(17): 2057-71.
63. Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. (2010) Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *Int J Womens Health* Aug 9 (2): 123-35.
64. Stearns V. Clinical update: new treatments for hot flashes. (2007) *Lancet* 369 (9579): 2062-4.
65. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA et al (2005) Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 366 (9488): 818-24.
66. Loprinzi CL, Qin R, Baclueva EP et al (2010) Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of Pregabalin for Alleviating Hot Flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 28(4): 641-7.
67. Sturdee DW, Pines A on behalf IMS. (2011) Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 14: 302-320.
68. Loprinzi CL, Dueck AC, KHoyratty DL et al. (2009) A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (N00CB). *Ann Oncol* 20: 542-9.
69. Barton DL, Wender DB, Sloan JA et al. (2007) Randomized controlled trial to evaluate transdermal testosterone in female cancer survivors with decreased libido: North Central Cancer Treatment Group protocol N02C3. *J Natl Cancer Inst* 99 (9): 672-9.
70. van Staa TP; Sprafka JM. (2009) Study of adverse outcomes in women using testosterone therapy. *Maturitas* 62 (1): 76-80.

5. PROBLEMAS PSICOLÓGICOS Y EMOCIONALES DEL SUPERVIVIENTE

Maria del Mar Aires-González, M.M.

Facultad de Psicología. Universidad de Sevilla. Sevilla.

Carmen Beato Zambrano.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Juan A. Virizuela Echaburu.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN

El incremento de la supervivencia y las expectativas de vida de los pacientes oncológicos ha ido creciendo durante las últimas décadas, no obstante este aumento de supervivencia conlleva asociadas repercusiones en el ajuste psicológico y social que pueden ser positivas (mayor capacidad de resolución de problemas, fortalecimiento de vínculos o crecimiento personal) o negativas (temor a las recaídas, malestar emocional, limitaciones físicas o dificultades en la reincorporación laboral, entre otras).

El objetivo de este trabajo es proporcionar información relacionada con la problemática y necesidades que tienen las personas supervivientes de cáncer, así como reconocer las variables psicológicas asociadas bien a mayores dificultades en el ajuste psicológico, bien relacionadas con el crecimiento personal tras la enfermedad. Este documento pretende, por tanto, ser una herramienta útil para el profesional, pacientes y familiares.

PALABRAS CLAVE

Problemas Psicológicos, Alteraciones Emocionales, Reinserción Psicosocial, Crecimiento Psicológico (Postraumático), Supervivientes de Cáncer.

INTRODUCCIÓN Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

En las últimas décadas se está experimentando un notable avance en el tratamiento y diagnóstico precoz del cáncer. Estos cambios están provocando un aumento de personas que superan la enfermedad y que aumentan sus expectativas de vida. Son los considerados supervivientes del cáncer. Según el estudio EURO CARE-4¹, los índices generales de supervivencia relacionados con el cáncer a cinco años en España se sitúan, en general, en un 49,5% para los hombres mientras que para las mujeres se eleva hasta el 59%.

El diagnóstico de cáncer tiene un impacto importante sobre el funcionamiento psicológico y social de los pacientes pero dicho impacto no afecta únicamente al período inicial de los tratamientos sino que puede mantenerse durante muchos años^{2,3}. A pesar de ello, aún son pocos los trabajos destinados a identificar con exactitud estas necesidades y problemas, así como a desarrollar estrategias específicas para dar solución a las mismas. De hecho, las aportaciones científicas de los últimos años confirman que las necesidades de las personas que han finalizado el período de tratamiento no se encuentran del todo cubiertas⁴. A esto se suma que muchos de los estudios de supervivientes realizados hasta ahora sufren debilidades metodológicas importantes, por lo que las conclusiones que a veces se obtienen pueden estar sesgadas⁵.

No obstante, el impacto del cáncer en el superviviente no es siempre negativo, de hecho son muchos los trabajos que refieren cambios positivos en los pacientes (crecimiento personal, mejora de las relaciones, cambio en las prioridades vitales, mayor consideración hacia los demás, revaloración de uno mismo y de la propia vida, etc.)^{6,8}.

NECESIDADES Y PROBLEMAS PSICOLÓGICOS Y EMOCIONALES DEL SUPERVIVIENTE

El impacto que el cáncer provoca en la persona superviviente produce un reajuste de roles que en ocasiones puede generar agotamiento emocional, desorientación, ansiedad y depresión, entre otros^{2, 9-11}. Esta experiencia va a constituir un acontecimiento vital estresante, que puede dejar una huella inolvidable en la vida del superviviente. Tanto es así que durante la última década la morbilidad psicológica de estos pacientes ha sido considerada, al menos en parte, resultado de las reacciones postraumáticas agudas a la enfermedad y su tratamiento. Es decir, se llega a entender dicha sintomatología desde la perspectiva del Trastorno de Estrés Postraumático (TEP)¹¹.

En este sentido, vivir tras un diagnóstico de cáncer supone un esfuerzo adaptativo muy importante por parte de quien lo padece y de las personas que le rodean y no implica un cambio en la personalidad o el carácter del individuo sino afrontar y encajar una serie de cambios personales más o menos permanentes que comienzan cuando la persona vuelve a la cotidianidad de la vida y que se caracterizan por la sensación de “perdida de normalidad” al observar las diferencias existentes entre el antes y el después del cáncer⁹.

A pesar de ello, todas las personas no van a enfrentar esta situación de la misma forma, por lo que va a existir una diversidad importante en cuanto a la problemática que presenten, ya que las reacciones a la enfermedad van a ser el resultado de la interacción de numerosos factores médicos, psicológicos y sociales.

En la actualidad existen diferentes criterios temporales que definen al superviviente de cáncer, en este trabajo, al igual que en otros, vamos a considerar superviviente a aquel paciente que ha finalizado tanto el tratamiento sobre el tumor primario como el adyuvante¹². Se trata de un periodo de transición en el que la preocupación por el tratamiento y el pronóstico va disminuyendo, para dar paso a nuevas inquietudes¹². Vamos a describir algunas de las más frecuentes e importantes^{3, 4, 9-13}:

Consecuencias de los tratamientos médicos: los tratamientos oncológicos provocan, en mayor o menor grado, de manera inmediata o demorada, cambios físicos que a veces suponen una alteración de la imagen corporal (amputaciones, estomas), de la funcionalidad (insuficiencia cardíaca, problemas osteomusculares, digestivos, deterioro cognitivo, etc.) o de la esfera íntima y personal del superviviente (sentimiento de femineidad/masculinidad, alteración de la sexualidad, problemas de infertilidad, etc.). Como consecuencia de ello puede ser frecuente en el superviviente conductas de retraimiento social, limitaciones en la expresión de su sexualidad, dificultades en las relaciones de pareja e importantes repercusiones en el desarrollo de actividades cotidianas, como vestirse, ir a la playa, practicar ciertos deportes, salir a comer, etc.¹³. Por tanto, las consecuencias que los tratamientos médicos conllevan a nivel físico pueden provocar cambios significativos en la vida de la persona en la medida que provoquen limitaciones importantes o irreversibles.

Temores y preocupaciones relacionados con la enfermedad: para el superviviente, una vez finalizados los tratamientos, las continuas visitas médicas pasan a ser un proceso de supervisión en momentos puntuales a lo largo del año. Dichos cambios a menudo provocan una sensación de falta de control que le llevará a multitud de preocupaciones y a sentirse angustiado^{10, 11}. Así, la preocupación por el control de la toxicidad diferida, el manejo de las secuelas físicas, la rehabilitación, el miedo por los síntomas y enfermedades nuevas que se puedan interpretar como una recaída del cáncer, el miedo a las propias revisiones y sus resultados, la inseguridad provocada por la dilatación del tiempo entre cita y cita, el miedo a una recaída y por consiguiente a volver a estar hospitalizado, a los nuevos tratamientos y a sus efectos secundarios, el rechazo al deterioro físico e incluso el miedo a la muerte, pueden seguir estando presentes en la vida de la persona superviviente dejándola paralizada o con poca capacidad de reacción^{9, 10}.

Es lo que la literatura ha llamado “el síndrome de Damocles”, refiriéndose no sólo al malestar psicológico del superviviente por la vulnerabilidad ante la enfermedad sino a la dificultad para desarrollar un proyecto vital a largo plazo¹⁴. Dichas preocupaciones y temores están asociadas a sensaciones de desamparo, angustia, ansiedad, sentimientos de inseguridad, vulnerabilidad, incertidumbre y no son más que el reflejo de la sensación de falta de control que tiene la persona, que sólo puede compensarse con la construcción de un sentimiento de confianza que permita al superviviente no quedar aferrado a la enfermedad.

Dificultades para la reincorporación laboral: la reinserción laboral es un objetivo importante para la recuperación del superviviente, sobre todo para los más jóvenes, pero no está exenta de dificultades ya que es un proceso complejo, especialmente en personas con baja formación y cualificación que desarrollan trabajos eminentemente físicos¹⁵. Está determinada por múltiples factores y se complica aún más cuando el superviviente presenta secuelas físicas o funcionales. Dichas limitaciones a menudo no están reconocidas como discapacidad, de modo que el superviviente de cáncer ve vulnerado su derecho a la igualdad. Derivado de esta problemática a veces surgen problemas económicos o preocupaciones constantes por la inestabilidad laboral o por el giro en su posición laboral, disminución de responsabilidades o jubilación anticipada⁴. Asimismo, en el caso de tener que solicitar una incapacidad laboral, la persona puede desarrollar sentimientos de inutilidad o de estar fuera del grupo de personas reconocidas socialmente como activas. La reincorporación a la vida laboral es importante no sólo porque es una fuente de ingresos sino por la valoración personal y social que supone poder desempeñar una actividad laboral, favoreciendo la independencia económica, el desarrollo de la autoestima, el apoyo social y la libertad para tomar decisiones^{16,17}.

Cambios en la dinámica familiar y de pareja: La familia y en concreto la pareja son un apoyo extraordinario durante todo el proceso oncológico, asumiendo normalmente los roles y tareas que el paciente realizaba antes de la enfermedad. No obstante, cuando los tratamientos acaban y regresa la "normalidad", la familia desea que el superviviente vuelva a retomar sus tareas diarias y responsabilidades, lo cual el superviviente puede interpretar como una falta de apoyo familiar y comprensión. Otras veces, es el propio enfermo el que considera que la familia debería seguir asumiendo dichas tareas aunque él ya pueda desempeñarlas¹⁶ y otras es la familia la que mantiene una actitud sobreprotectora que impide al paciente reincorporarse. Todas estas situaciones generan gran malestar por ambas partes. En este sentido, la vuelta a la normalidad en ciertos momentos es un alivio y en otros es fuente de conflicto familiar. Cuando el tratamiento termina, las familias no están preparadas para aceptar que la recuperación necesita tiempo y se crean expectativas que no se pueden cumplir. Esto produce malestar, desilusión, preocupación y frustración¹⁶. En este sentido la comunicación entre el superviviente y pareja, hijos y resto de familiares es fundamental para lograr una actitud comprensiva ante los cambios.

Dependencia: íntimamente relacionado con el apartado anterior, la dependencia tras la enfermedad, puede provocar en el superviviente malestar y sentimientos de culpa por cómo le afecta a sí mismo, a los demás y el impacto que supone en su vida tener que seguir recibiendo ayuda incluso cuando ya no se está enfermo.

Alteraciones de la sexualidad: Los cambios físicos, las preocupaciones sexuales sobre uno mismo o sobre cómo se sentirá la otra parte, el miedo al rechazo o los problemas de infertilidad pueden afectar la forma en que el superviviente se relaciona con su pareja. Estos aspectos se desarrollarán en otro capítulo de este monográfico.

Dificultades en las relaciones sociales: Los cambios en el estilo de vida, las limitaciones físicas o funcionales o la incapacidad para asumir los cambios y sus consecuencias a veces llevan al superviviente de cáncer al aislamiento social. En otras ocasiones es el silencio de los demás lo que lleva a desarrollar sentimientos de abandono por no haber recibido el apoyo que esperaban o porque creen que los demás no reconocen su malestar emocional, cuando lo que a veces sucede es que los otros no saben cómo expresarse, no quieren molestar o no saben cómo enfrentarse a sus propios miedos¹⁶.

Autoestima y autoconcepto: teniendo en cuenta los problemas anteriormente mencionados la persona que ha superado un cáncer puede sentirse desvalorizada, impotente o incapaz de restablecer la normalidad en su vida o de aceptar los cambios acontecidos tras la enfermedad, lo cual puede llevar a una desilusión de sí mismo⁹ y un pobre autoconcepto y baja autoestima.

Cambios en el estilo de vida y recuperación de la cotidianidad: además de los nuevos cuidados que el paciente debe incorporar a su vida (alimentación equilibrada, ejercicio según sus posibilidades, etc.), el superviviente de cáncer tiene que volver a redireccionar sus intereses, ya que durante muchos meses, incluso años, ha organizado su vida y cotidianidad en torno al mundo médico y

hospitalario (citas, pruebas, tratamientos, etc.), un continuo ir y venir en el que la enfermedad se convierte en el centro de la vida del individuo, hasta que llegado un momento ya no es necesario continuar con más tratamientos, las revisiones se distancian en el tiempo y la persona puede desligarse más de la dinámica hospitalaria. Al principio la sensación de satisfacción por la liberación es notable, pero transcurrido un tiempo la persona debe enfrentarse a ocupar de nuevo todo ese tiempo que ahora está aparentemente vacío de contenido.

Tras este repaso por la problemática de los supervivientes de cáncer, cabe decir que la sintomatología asociada a estos problemas va a ser de muy diversa índole: reacciones de pánico, confusión, negación, irritabilidad, ira, tristeza, inseguridad, culpa, rechazo, sentimiento de pérdida, presión, amenaza, dependencia, hipervigilancia de los síntomas, etc., todas ellas pueden ser reacciones normales entendidas dentro de cada circunstancia, pero según la intensidad con que se presenten y la duración temporal de las mismas, podrían llegar a considerarse dentro de la psicopatología. Estudios recientes refieren que un 25% de los supervivientes presentan niveles clínicos de depresión¹¹.

CRECIMIENTO POSTRAUMÁTICO EN EL SUPERVIVIENTE DE CÁNCER

Factores protectores y de riesgo en el ajuste psicológico.

Contrariamente y aunque pueda resultar paradójico, hay un número considerable de pacientes que identifican beneficios positivos en sus vidas tras el padecimiento de la enfermedad. De hecho cada vez son más numerosos los trabajos centrados en intentar describir cuáles son los motivos que explican que unos supervivientes experimenten un mayor número de cambios positivos que otros. En este sentido los trabajos publicados hasta ahora han barajado factores de tipo demográfico, clínicos y psicológicos, partiendo a menudo para hacer este tipo de estudios de los modelos de crecimiento postraumático.

Ante la experiencia de un cáncer el ser humano es capaz de desarrollar respuestas de crecimiento o maduración personal, que lejos de negar el sufrimiento o las pérdidas que conlleva la enfermedad, intentan integrar estos aspectos en la vida, dando un nuevo sentido y significado a ésta. Este proceso de cambio positivo tras el trauma ha sido denominado habitualmente en la literatura científica como crecimiento postraumático. Así, según Tedeschi y Calhoun⁶, el término "crecimiento postraumático" se refiere a los cambios psicológicos positivos experimentados como consecuencia de la lucha con circunstancias de la vida sumamente desafiantes.

La teoría sobre el crecimiento postraumático de Tedeschi y Calhoun propone que la experiencia de un acontecimiento vital estresante puede modificar la relación con los demás (los vínculos se fortalecen y aumenta la necesidad de compartir y expresar sentimientos), el valor de las metas en la vida (mayor facilidad para diferenciar lo importante de lo accesorio) y las creencias básicas sobre uno mismo, el futuro y el mundo (sentirse más capaz o fuerte para afrontar dificultades futuras, cambio en la escala de valores, etc.). Es un proceso reparador, una reestructuración cognitiva que ayuda a encontrar una explicación a lo ocurrido en medio de una gran incertidumbre y percepción de vulnerabilidad¹⁷. De acuerdo con este modelo el entorno del superviviente juega un papel fundamental en el desarrollo del crecimiento postraumático, sin dejar de lado otras variables como el estilo de afrontamiento del superviviente, la actividad cognitiva, características de personalidad o variables socioculturales¹⁷⁻¹⁹. Así, entre los factores que podríamos denominar protectores del ajuste psicológico o favorecedores del crecimiento postraumático cabe destacar:

Estilo de afrontamiento: un estilo de afrontamiento activo, como la respuesta de búsqueda de información o el espíritu de lucha, favorece la búsqueda de significado ante el diagnóstico de cáncer²⁰. También, la reevaluación positiva de la enfermedad, negación y aceptación se han relacionado con mayor beneficio percibido^{18, 21, 22}.

Actividad cognitiva: La presencia de ideas intrusivas y pensamientos evitativos sobre el acontecimiento estresante aparecen relacionados con el beneficio percibido o crecimiento si son inmediatas al evento estresante y no se prolongan por largos períodos de tiempo²¹.

Apoyo social recibido durante el proceso de diagnóstico y tratamiento: son varios los trabajos que confirman que el apoyo emocional recibido en los primeros meses tras el diagnóstico se encuentra relacionado con la obtención de cambios positivos por la enfermedad a partir del primer año tras el diagnóstico^{18, 23}.

Salud mental: la buena salud mental en general²⁴, el optimismo disposicional²¹ o los afectos positivos también se encuentran relacionados con la aparición de beneficios positivos en pacientes oncológicos supervivientes^{10, 22, 25}. Esto es debido a que las personas optimistas tienden a reconceptualizar positivamente los acontecimientos estresantes negativos, desarrollar conductas de solución de problemas y autocuidado y buscar significado frente a la fatalidad²⁶. No obstante, algunos estudios han mostrado ausencia de resultados significativos²⁷.

A diferencia de los anteriores, hay otros factores, los que nosotros denominamos de riesgo, que están relacionados con un impacto psicológico negativo del cáncer en los supervivientes. Así, podemos destacar variables sociodemográficas, clínicas y culturales como la edad y momento del ciclo vital en el que se produjo el diagnóstico, tipo de cáncer, curso de la enfermedad, síntomas somáticos frecuentes, bajo funcionamiento físico, visión pesimista del pronóstico de la enfermedad, creencias culturales sobre el carácter amenazante del cáncer, características de personalidad, etc. que están relacionados con desajuste psicológico entre los supervivientes^{2, 10, 24}, siendo mayores las dificultades psicológicas cuanto más serias sean estas circunstancias²⁸.

ABORDAJE PSICOLÓGICO DEL SUPERVIVIENTE

Cuando el superviviente de cáncer continúa con su proyecto vital, necesita posicionarse frente a la enfermedad y decidir continuar siendo "enfermo de cáncer" o una "persona que ha tenido cáncer", o lo que es lo mismo, anclarse al pasado o mirar al futuro, adoptar una postura de retraimiento o crecimiento, detenerse frente a la enfermedad o prosperar. Este posicionamiento marcará su vida futura.

La atención psicológica comienza por una valoración exhaustiva de todas las áreas de la persona (estado físico, psicológico, emocional, familiar, nivel de información, etc.) para obtener una visión integral de la situación que vive y así ajustar la atención psicológica a sus necesidades.

Las estrategias y herramientas que se utilizan para el abordaje psicológico del superviviente van encaminadas a mejorar la calidad de vida, potenciar su autonomía y aumentar la percepción de control sobre la amenaza de la enfermedad, incidiendo en el fomento de la continuidad y su proyecto vital. Para ello, la intervención va a estar dirigida a atender las principales necesidades, siendo los objetivos más relevantes que se persiguen los siguientes^{29, 30}:

- Favorecer la identificación, expresión y manejo de los temores, preocupaciones y emociones negativas (expresión y ventilación emocional).
- Entrenar habilidades de regulación emocional.
- Enseñar técnicas de afrontamiento adecuadas para manejar los problemas asociados a la enfermedad.
- Facilitar el crecimiento postraumático (asimilación de la experiencia con la enfermedad, acomodación y evolución personal).
- Manejo y adaptación a los cambios (imagen corporal, distribución del tiempo, relaciones de pareja y familiares, etc.).
- Fomentar estilos de vida saludables.
- Facilitar la comunicación.
- Planificar el futuro y preparar la reinserción socio-laboral.
- Informar sobre pautas a seguir para volver a una vida "normal".

Desde la Psicooncología, se promueven y ponen al servicio de los supervivientes numerosas técnicas de tratamiento y apoyo psicológico, variables en cuanto al tipo de intervención (individual o grupal), al número de sesiones, al objetivo de la intervención (psicoeducativa, terapéutica, de ayuda, etc.), o al tipo de orientación (cognitivo-conductual, dinámica, etc.). Entre las técnicas de intervención psicológica mayormente utilizadas destacan:

- Entrenamiento en técnicas de relajación
- Planificación de actividades
- Resolución de problemas
- Reestructuración cognitiva
- Expresión de emociones
- Control del pensamiento
- Educación sobre hábitos de salud y cuidado
- Entrenamiento en habilidades sociales y de comunicación, etc.

No hay que olvidar que el estado psicológico del superviviente es dinámico y está sujeto a cambios a lo largo del tiempo, por lo que será conveniente realizar un adecuado seguimiento del paciente que nos informe sobre la evolución del mismo y si los objetivos deseados han sido alcanzados ³⁰.

DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

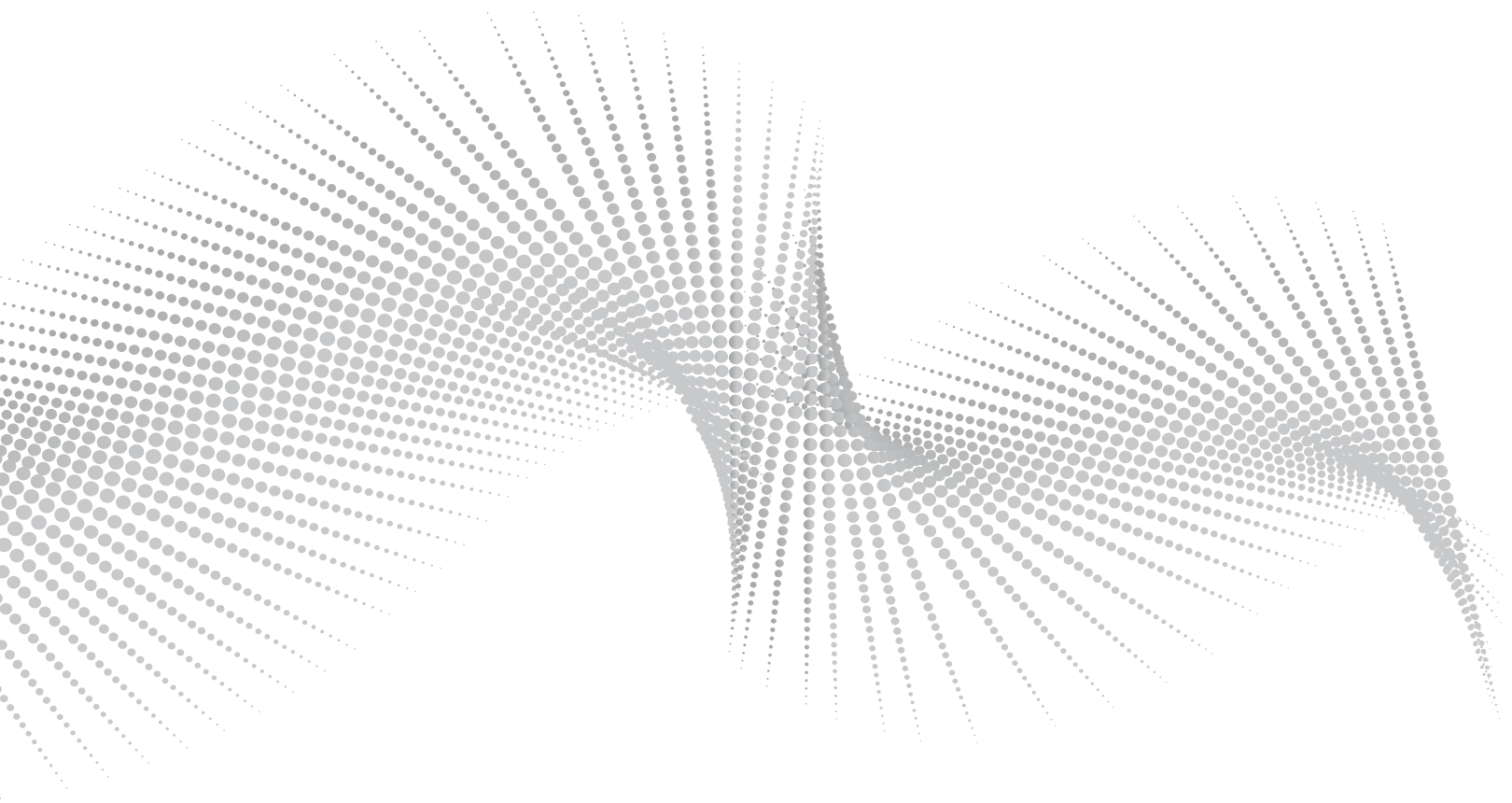
Entre los desafíos para mejorar la calidad de vida de los supervivientes de cáncer, nos hacemos eco de la propuesta que la Universidad del Paciente ha hecho en un estudio publicado recientemente en el que recopilan la opinión de expertos y afectados ². Así, entre otros aspectos que consideran necesarios se incluyen: la creación de un Plan de Seguimiento específico para supervivientes, Unidades de atención especializadas, atención y seguimiento integral del superviviente por un equipo multidisciplinar y con un oncólogo de referencia, programas de formación en estilos de vida saludables, mayor evidencia acerca del impacto psicológico en personas supervivientes a largo plazo, información tras los tratamientos, orientación en temas relacionados con la pareja, familia o reinserción laboral, contacto con otros afectados, atención al cuidador principal, programas de formación para profesionales en habilidades de comunicación, etc.

Como puede observarse en dicha propuesta son numerosos los cambios que deben hacerse para lograr una mejor atención del superviviente, quedando en un lugar destacado numerosos aspectos relacionados con el cuidado y la atención psicológica, de ahí que seamos conscientes del gran camino que queda aún por andar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;(8):784-96.
2. Kornblith AB, Herndon JE, Weiss RB et al. Long-term adjustment of survivors of early-stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98(4):679-689.
3. Schroevers MJ, Ranchor AV, Sanderman R. Adjustment to cancer in the 8 years following diagnosis: a longitudinal study comparing cancer survivors with healthy individuals. *Soc Sci Med* 2006; 63:598-610.
4. Fundació Josep Laporte. Después del cáncer. Experiencias y necesidades de personas que han superado la enfermedad y de sus familiares. Barcelona: Publicaciones Universidad de los Pacientes. 2011.
5. Helgeson, V. & Tomich, P. Surviving Cancer: a comparison of 5-year disease-free breast cancer survivors with healthy women. *Psycho-Oncology* 2005; 14: 307-317.
6. Tedeschi, R.G. & Calhoun, L.G. Posttraumatic growth: conceptual foundations and empirical evidence. *Psychol Inquiry* 2004; 15(1):1-18.
7. Tomich, P.L., Helgeson, V.S. & Vache, E.J.N. Perceived growth and decline following breast cancer: a comparison to age-matched controls 5-years later. *Psycho-Oncology* 2005; 14(12):1018-1029.
8. Dow, K.H., Ferrell, B.R., Haberman, M.R. & Eaton L. The meaning of quality of life in cancer survivorship. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26(3):519-528.
9. Solana, C. Aspectos psicológicos en el paciente superviviente. *Oncología* 2005; 28(3): 157-163.

10. Deimling, G.T., Bowman, K., Sterns, S., Wagner, L. & Kahana, B. Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. *Psycho-Oncology* 2006; 15: 306–320.
11. Deimling, G.T., Kahana, B., Bowman, K. & Schaefer, M. Cancer survivorship and psychological distress in later life. *Psycho-Oncology* 2002; 11: 479–494.
12. Feliu, J., Virizuela, J.A. El seguimiento en los supervivientes de cáncer: una responsabilidad compartida. *Med Clin (Barc)*.2011; 137 (4):163-165.
13. Aires-González, M.M., Virizuela, J.A. Aportaciones de la psicooncología al cáncer de mama. En Salvador, J., Cuadernos multidisciplinares de cáncer de mama. Madrid, Saned, 2009.
14. Taskila, T. & Lindbhom, ML. Factors affecting cancer survivors' employment and work ability. *Acta Oncológica* 2007; 46: 446- 51.
15. Informe Salud y Género 2005. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
16. National Cancer Institute. Facing Forward: Life After Cancer Treatment: Social and Work Relationships, 2011. <http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/life-after-treatment/page7>, consultado en Julio de 2011.
17. Calhoun, L.G. & Tedeschi, R.G. The Foundations of Posttraumatic Growth: an expanded framework. En: Calhoun, LG & Tedeschi RG, editors. *Handbook of Posttraumatic Growth*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associate Publishers, 2006; p. 3-23.
18. Thornton, A.A. & Martin, A.P. Posttraumatic growth in prostate cancer survivors and their partners. *Psychooncology* 2006; 15:285-96.
19. Sears SR, Stanton AL & Danoff-Burg, S. The yellow brick road and the emerald city: Benefit finding, Positive reappraisal coping, and posttraumatic growth in women with early-stage breast cancer. *Health Psychol* 2003; 22(5): 487-97.
20. Bellizzi, KM. & Blank, TO. Predicting posttraumatic growth in breast cancer survivors. *Health Psychol* 2006; 25 (1): 47-56.
21. Helgeson VS, Reynolds KA & Tomich PL. A meta-analytic review of benefit finding and growth. *J Consul Clin Psychol* 2006; 74 (5): 797-816.
22. Sears SR, Stanton AL & Danoff-Burg S. The yellow brick road and the emerald city: benefit finding, positive reappraisal coping and posttraumatic growth in women with early-stage breast cancer. *Health Psychol*. 2003; 22(5):487-97.
23. Schroevers, M., Helgeson, V., Sanderman, R. & Ranchor, A. Type of social support matters for prediction of posttraumatic growth among cancer survivors. *Psycho-Oncology* 2010; 19: 46–53.
24. Zebrack, B., Yi, J. Petersen, L. & Ganz, P. The impact of cancer and quality of life for long-term survivors *Psycho-Oncology* 2008; 17: 891–900.
25. Urcuyo KR, Boyers AE, Carver CS & Antoni MH. Finding benefit in breast cancer: Relations with personality, coping, and concurrent well-being. *Psychol Health* 2005; 20(2):175-92.
26. Irving LM, Snyder CR & Crowson JJ. Hope and coping with cancer by college women. *Journal of Personality* 1998; 66:195-214.
27. Van Domburg RT, Pedersen SS, Van den Brand MJB, Erdman RAM. Feelings of being disabled as a predictor of mortality in men 10 years after percutaneous coronary transluminal angioplasty. *J Psychosom Res* 2001; 51(3):469-77.
28. Die-Trill, M. El superviviente de cáncer. En *Psico-oncología*. Madrid: Ades ediciones. 2003
29. Penedo FJ, Molton I, Dahn JR, Shen BJ, Kinsinger D, Traeger L, et al. A randomized clinical trial of group-based cognitivebehavioral stress management in localized prostate cancer: development of stress management skills improves quality of life and benefit finding. *Ann Behav Med* 2006; 31(3):261-70.
30. Jacobsen, P. Clinical Practice Guidelines for the Psychosocial Care of Cancer Survivors. *Cancer* 2009; 115(18 suppl):4419–29.



6. DETERIORO COGNITIVO INDUCIDO POR EL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

Jaime Feliu¹, S. López-Santiago², Virginia Martínez¹, Juan Antonio Cruzado²

¹ Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. IdIPAZ. RETICC RD06/0020/1022

² Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid

RESUMEN

Los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, a menudo se quejan de problemas de concentración y de pérdida de memoria. Aunque habitualmente suelen ser de carácter leve, a veces pueden limitar la calidad de vida del paciente. Los estudios indican que se trata de una complicación relativamente común pero que está claramente infradiagnosticada. Se sabe poco sobre los posibles mecanismos que intervienen en su aparición y los factores que modulan su desarrollo. Aunque los dominios cognitivos más comúnmente afectados son la memoria verbal, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento, no existe un acuerdo sobre las pruebas que deberían realizarse para su valoración. En relación con el tratamiento, carecemos de intervenciones preventivas y de terapias eficaces. No obstante, tanto el Metilfenidato como el Modafinilo se han mostrado eficaces en algunos estudios. Por todo ello, esta secuela, sigue representando un verdadero desafío para la investigación y la asistencia.

PALABRAS CLAVE

Función Cognitiva, Cáncer, Quimioterapia, Radioterapia, Chemobrain.

INTRODUCCIÓN Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

Los avances en el diagnóstico precoz y en el tratamiento del cáncer están mejorando la supervivencia a largo plazo de muchos pacientes diagnosticados de esta enfermedad. Sin embargo, existe una creciente preocupación por las secuelas que pueden quedar tras la terapia antineoplásica. Mientras algunos efectos adversos están bien definidos y han sido profusamente investigados como la cardiotoxicidad o la toxicidad gonadal, otros, como el deterioro de la función cognitiva (FC), se conocen menos.

Actualmente, se admite que tanto la radioterapia (RT) craneal como la quimioterapia (QT), ya sea sistémica o intratecal, o la propia hormonoterapia, (HT) pueden afectar la FC. Se han acuñado términos como "chemobrain" o "chemofog" para referirse al deterioro de la memoria, capacidad de aprendizaje, concentración, razonamiento, atención, función ejecutiva y habilidades visoespaciales que aparecen durante y después de finalizar la QT¹. Afortunadamente, en la mayoría de las ocasiones el deterioro es sutil y mejora tras finalizar el tratamiento. Sin embargo, pequeños déficits pueden afectar a la calidad de vida del paciente y a su rendimiento, tanto en el trabajo como en el hogar. Además, en un subgrupo de pacientes este deterioro puede ser importante y persistente.

A pesar de que existen meta-análisis y revisiones sistemáticas sobre el tema^{2,3,4}, se desconoce la incidencia real de esta complicación. No obstante, se estima que podría detectarse en el 16-75% de los pacientes que reciben tratamientos antineoplásicos^{1,5,6}. Estas cifras tan dispares cabe atribuir las a variaciones en los tratamientos utilizados y a diferencias en la metodología empleada para su valoración. Así por ejemplo, en las encuestas realizadas en mujeres tratadas con QT y que han sobrevivido a un cáncer de mama, hasta el 70 % reconoce un deterioro de

la FC. Sin embargo, cuando se evaluaron con test neuropsicológicos específicos, no se consiguió demostrar formalmente este deterioro^{7, 8}. De hecho, se ha observado una estrecha relación entre la percepción del deterioro cognitivo y la presencia de ansiedad, depresión, astenia y peor calidad de vida⁷. Cuando se realizan los estudios de la FC mediante baterías de test psicológicos se ha comunicado una incidencia que oscila entre el 15-50% para los estudios antiguos, y el 20-30% para los más recientes. Estos datos proceden principalmente de estudios realizados en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Para otros tipos de cáncer, los datos disponibles son muy escasos^{1, 5, 6}.

Se desconocen las razones que justifican esa aparente discrepancia entre los resultados obtenidos en los test neuropsicológicos y la percepción que tiene el paciente de su FC, aunque cabe especular con la posibilidad de que los test disponibles no sean lo suficientemente sensibles para detectar los pequeños déficit cognitivos que puede padecer el paciente, o bien que las condiciones en las que habitualmente se realizan este tipo de estudios (habitaciones silenciosas para evitar distracciones externas) no reproducen las condiciones de la vida real donde el paciente puede presentar más problemas de FC⁷.

Por lo que se refiere a la hormonoterapia, algunos estudios han sugerido que el tamoxifeno sólo o asociado a QT puede contribuir al deterioro de la FC. Sin embargo, las evidencias son más débiles para los inhibidores de la aromatasas⁹ y no se ha podido demostrar ningún efecto negativo para el bloqueo androgénico¹⁰.

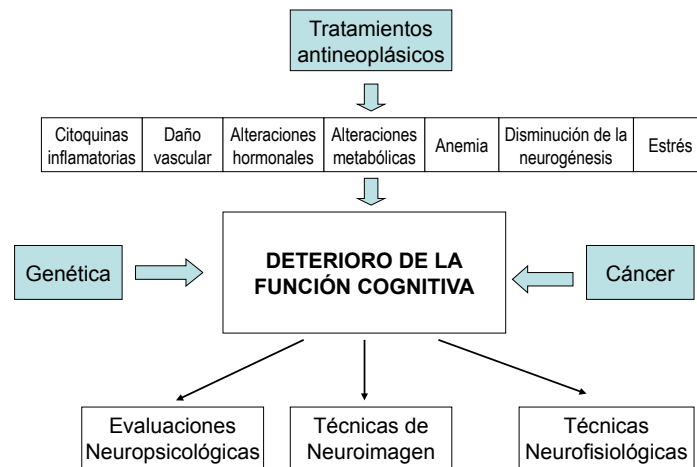
En relación con la radioterapia, donde más se ha estudiado es en los tumores infantiles. Se han comunicado problemas cognitivos en el 22-30% de los pacientes, y suelen desarrollarse 2-5 años después de haber finalizado el tratamiento¹¹. Cabe señalar que la aparición de esta complicación depende de la edad (más frecuente por debajo de los 6 años), la dosis y técnica empleada y de la situación de la enfermedad¹². Así por ejemplo, cuando se emplea RT craneal profiláctica, se estima que un 20% de los pacientes sufre un deterioro transitorio de la FC que afecta principalmente a la función ejecutiva y al lenguaje^{13,14}. De hecho, un estudio reciente ha comunicado que al año de finalizar la RT es posible detectar una disminución significativa de la memoria¹⁵. Cuando se irradian metástasis cerebrales, este deterioro puede detectarse hasta en el 50% de los pacientes y tiene un carácter más permanente¹³. En este caso, además, depende de la técnica utilizada. En un ensayo que comparó la administración de radiocirugía frente a radiocirugía más RT holocraneal, se observó que el deterioro de la capacidad de aprendizaje y memoria a los 4 meses de finalizar el tratamiento era del 20% vs 64%¹⁶. Finalmente, con la QT intratecal se han comunicado diversos déficits de FC que pueden afectar del 6 al 31% de los pacientes¹⁷.

Por otra parte, conviene destacar que la mayoría de los estudios publicados son transversales, por lo que no es posible conocer si ya existía previamente ese deterioro. Además, su incidencia puede estar influida por el tipo, dosis y duración del tratamiento administrado, la fase de tratamiento en la que se hizo la evaluación, los test neuropsicológicos empleados y la metodología utilizada para analizar los resultados^{1, 6}. Estudios recientes que han evaluado la FC en pacientes diagnosticados de cáncer antes de cualquier intervención terapéutica¹⁸ o tras ser sometidos a una intervención quirúrgica pero antes de recibir quimioterapia^{19,20}, han detectado que cerca de la tercera parte de los pacientes ya presentaban un deterioro cognitivo basal. Se desconocen las causas por las que esto puede ocurrir, aunque cabe suponer que el resultado de los test aplicados pueden estar distorsionados por el estrés causado por el impacto psicológico secundario al diagnóstico reciente de una enfermedad potencialmente mortal. No obstante, no se ha demostrado que exista una relación entre el estado de ansiedad/depresión y el resultado de los test de función cognitiva⁵.

FISIOPATOLOGÍA

Se desconocen los mecanismos por los que puede aparecer el deterioro cognitivo en pacientes con cáncer, aunque probablemente su etiología sea multifactorial (**Figura 1**). Entre los principales factores implicados podemos destacar^{6,21}:

Figura 1. Mecanismo de las alteraciones cognitivas asociadas a los tratamientos antineoplásicos.



Toxicidad neurológica inducida por los quimioterápicos: Se han realizado estudios en diversos modelos animales que han detectado una relación consistente entre la administración de quimioterapia y la alteración de algunos dominios cognitivos⁵. Así por ejemplo, el 5FU y el MTX causan en ratones déficits agudos en ciertas funciones cognitivas que requieren la integridad del hipocampo y del lóbulo frontal⁹. Más recientemente se ha señalado que el 5FU puede producir en el ratón inflamación aguda y daño vascular, que pueden favorecer el desarrollo tardío de lesiones desmielinizantes en el cerebro. Estas alteraciones fueron transitorias y se localizaron principalmente en la zona subventricular, girus dentado y cuerpo calloso. Todas estas zonas resultan críticas para tener una función cognitiva normal. Por su parte, la administración de cisplatino, carmustina y arabinósido de citosina puede inducir un aumento de la muerte celular y una disminución de la división celular también en la zona subventricular, el girus dentado del hipocampo y el cuerpo calloso. Se observó que las células progenitoras neurales y los oligodendrocitos resultaban especialmente vulnerables a estos fármacos. En este sentido cabe señalar que el proceso de neurogénesis en la zona del hipocampo parece fundamental para algunas de las funciones de memoria que se realizan en el hipocampo. Este proceso puede afectarse negativamente por la quimioterapia, la radioterapia, ciertos estados inflamatorios y por la liberación de glucocorticoides en situaciones de estrés²².

Daño vascular: La QT y la RT pueden dañar los vasos sanguíneos, lo que reduce el flujo en los pequeños vasos del cerebro, ya sea por sus efectos directos, por el estrés oxidativo o por pequeños coágulos²¹.

Citoquinas: Las citoquinas pro-inflamatorias IL-1, IL-6 y TNF α atraviesan la barrera hematoencefálica y pueden causar astenia, anorexia, disminución de la función cognitiva, etc ²³. Se ha propuesto una mutua influencia entre el cerebro y las citoquinas pro-inflamatorias periféricas y centrales (sistema inmune). Las citoquinas informan al cerebro de los daños y lesiones que sufre el organismo, comunicándose con él por diversos mecanismos. Al recibir esta información se desencadena una "respuesta de enfermedad" tanto a nivel psíquico (ej. variación en el patrón de sueño) como conductual (ej. reducción de actividad), que facilita el ahorro energético y permite al sistema inmune luchar contra los agentes infecciosos o dañinos para el organismo. Además, las citoquinas influyen en el humor, el sistema sensorial y la consolidación de la memoria. Aunque en algún trabajo se ha comunicado una cierta relación entre los niveles de IL-6, IL-8 y la función cognitiva ²⁴, sin embargo, en otro más reciente no se pudo demostrar ²⁵.

Cambios hormonales: Tanto los estrógenos como los andrógenos tienen efectos antioxidantes y neuroprotectores¹. Por ello, el descenso de los niveles hormonales inducidos por la QT o la HT pueden afectar negativamente la FC¹. Aunque algunos autores no han detectado esta asociación⁹, lo cierto es que otros sí lo han hecho²⁶.

Anemia: Es posible que la anemia inducida por el propio cáncer o por el tratamiento pueda contribuir al deterioro cognitivo ²⁷. Sin embargo, resulta poco probable que tenga alguna responsabilidad en el mantenimiento de esta complicación tras la finalización del tratamiento, ya que suelen normalizarse sus cifras. Nuestro grupo, en un estudio previo, no pudo detectar ninguna relación entre la cifra de hemoglobina y la función cognitiva¹⁹.

Predisposición genética: En un estudio se ha sugerido que los pacientes con expresión polimórfica del alelo E4 del gen apolipoproteína E, podían tener un mayor riesgo de padecer un deterioro cognitivo tras la QT que los que no lo presentaban²⁸. Igualmente, otros polimorfismos podrían predisponer a padecer esta complicación. Como posibles mecanismos estarían un peor funcionamiento de la barrera hematoencefálica secundaria a una alteración de la bomba de eflujo, la disminución en la capacidad para reparar los daños neuronales, modificaciones en los neurotransmisores, acortamiento de los telómeros, disminución de la telomerasa, etc¹.

A pesar de todos los factores propuestos, sigue sin conocerse el mecanismo exacto por el que se produce el deterioro de la FC asociado a los tratamientos antineoplásicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las alteraciones inducidas por la QT sobre la FC suelen ser sutiles, de manera que no se suelen reconocer si no es mediante test neuropsicológicos. En la **Tabla 1** se muestran las habilidades cognitivas afectadas por los tratamientos antineoplásicos.

Tabla 1. Funciones cognitivas afectadas por los tratamientos antineoplásicos.

Función cognitiva	Descripción
Memoria de trabajo	Capacidad para almacenar y manejar la información necesaria para realizar tareas complejas como razonar, comprender y aprender
Memoria episódica	Capacidad para recordar eventos en los que hemos participado personalmente
Memoria remota	Capacidad para recordar eventos que tuvieron lugar hace tiempo
Memoria verbal	Capacidad para recordar información lingüística
Memoria visual	Capacidad para recordar imágenes de experiencias visuales pasadas
Función ejecutiva	Capacidad cognitiva para controlar y regular otras habilidades y comportamientos
velocidad de procesamiento	Capacidad para de una forma automática y fluida realizar tareas de procesamiento sencillas o previamente aprendidas
Capacidad visuo-espacial	Capacidad para generar, retener, recuperar y modificar imágenes visuales bien estructuradas
Atención	Capacidad para concentrarse selectivamente en un aspecto del entorno, mientras se ignoran otros
Concentración	Capacidad para centrar voluntariamente toda nuestra atención en un objeto, objetivo o actividad
Tiempo de reacción	Capacidad para reaccionar o tomar decisiones rápidamente en respuesta a un estímulo simple
Velocidad motora	Capacidad para realizar movimientos motores con precisión, coordinación o fuerza

Por lo general, se considera que los dominios más comúnmente dañados son la memoria verbal, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y, en menor medida, la función psicomotora²⁹. Este tipo de afectación sugiere que la zona involucrada posiblemente sea la subcortical.

Se desconoce la duración del deterioro cognitivo asociado al tratamiento y su reversibilidad. Los escasos estudios longitudinales que se han realizado sugieren que en muchos casos, la FC mejora tras finalizar la quimioterapia. No obstante, esta recuperación podría atribuirse, en parte, al efecto aprendizaje de los test. Por otra parte, en un estudio realizado en pacientes con cáncer de mama y linfomas tratados con quimioterapia, se comparó su FC con la de otros pacientes que no recibieron QT y se detectó que ésta era peor, incluso 10 años después³⁰. Sin embargo, otro trabajo realizado en pacientes supervivientes al cáncer de mama que habían recibido QT, observó que existía una disminución de la FC tras una media de seguimiento de 1.9 años, pero que a los cuatro años ya no se podía detectar. Así pues, es necesario realizar más estudios longitudinales para conocer la reversibilidad de esta complicación.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

El procedimiento más utilizado para detectar el deterioro de la FC es la aplicación de diversos test neuropsicológicos. Sin embargo, no existe acuerdo sobre los dominios cognitivos que deben estudiarse y los test a utilizar¹. Existe un cierto consenso en que debería evaluarse la atención, la velocidad de procesamiento, la memoria, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje, la percepción visual, la función ejecutiva y las habilidades constructivas, motoras y de recuperación²⁹.

Tabla 2. Algunos test utilizados para estudiar la función neurocognitiva en pacientes con cáncer.

Dominio cognitivo	Instrumento de medida
Memoria Verbal	Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLt-R) California Verbal Learning Test II (CVLT) High Sensitivity Cognitive Screen (HSCS) memory subtest Wechsler Memory Scale (WMS) logical memory subtest
Función ejecutiva	Trail Making Test (TMT) parte A y B Test Stroop Controlled Oral Word Association Test (COWA) Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery (HRNB) WAIS-R similarities subtest HSCS self regulation and planning subtest
Atención / Concentración	Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) Mental control of WMS (WMS-III) HSCS attention /concentration subtest Stroop Test (Interference trial)
Fluidez verbal	Multilingual Aphasia Examination (MAE)- COWA test Verbal Fluency Test WAIS vocabulary subtest HSCS language subtest Boston Naming Test
Memoria de trabajo	Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)
Velocidad de procesamiento de la información	HRNB TMT- Parte A y B PASAT WAIS digit symbol subtest WMS-II letter cancellation task. Color-Word Interference Test
Memoria Visual	WMS visual reproduction subtest Buschke nonverbal selective reminding test (NVSRT): long-term storage and delayed recall.
Capacidad visuoespacial	WAIS block design subtest HSCS spatial subtest; Rey-Osterreith Complex Figure Test (ROCF)
Función Motora	HRNB finger tapping subtest and thumb-finger sequencing HSCS visual-motor subtest HRNB TMT- Part A y B Finger Oscillation Test

En la **Tabla 2** se presentan algunos de los test que se emplean habitualmente. La Internacional Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) recomienda utilizar, al menos, los siguientes test: Hopkins Verbal Learning Test–Revised (HVLT-R) para evaluar el lenguaje y el aprendizaje, el Trail Making Test (TMT) para estudiar la velocidad psicomotora y aspectos de la función ejecutiva y el Controlled Oral Word Association (COWA) para medir la fluidez verbal, como reflejo de la función ejecutiva³¹.

La aplicación correcta de los test neuropsicológicos suele consumir mucho tiempo. Por ello, se han desarrollado herramientas más simples, como test realizados mediante ordenadores o el test HSCS (High Sensitive Cognitive Screen), que puede aplicarse en menos de 30 mts. Este instrumento resulta eficaz para detectar el deterioro de la FC, pero produce un importante efecto de aprendizaje que impide que pueda utilizarse en estudios longitudinales¹. Igualmente se han desarrollado test para realizar mediante ordenador como el CogHealth o el Headminder que resultan más fáciles de aplicar que los test tradicionales y no requieren tanta experiencia. No obstante, todavía está en investigación si pueden llegar a sustituir a los test neuropsicológicos tradicionales.

Las pruebas de imagen (RNM y PET) son capaces de detectar cambios morfológicos en el cerebro que se producen tras la administración de QT. Se ha descrito una disminución del volumen de las estructuras cerebrales con una reducción tanto en la sustancia blanca como en la gris^{1, 6}. La realización de RNM funcional mientras se realizaba una tarea que requería memoria, reveló que los pacientes que habían recibido QT tenían una disminución de la activación de áreas del lóbulo frontal medio. Por el contrario, los pacientes que se quejaban de una disminución de sus FC presentaban un aumento de la activación de otras áreas del lóbulo frontal y del parietal. Mediante PET se ha podido demostrar que los pacientes tratados con QT y que realizaban tareas que requerían memoria, mostraban una disminución del metabolismo en la corteza cerebral, cerebelo y ganglios basales³². Igualmente, con técnicas de potenciales evocados, se pueden observar cambios en el electroencefalograma de pacientes tratados con dosis altas de QT³³. Estas alteraciones detectadas por electroencefalograma y técnicas de imagen sugieren que la propia QT tiene un impacto en la función cognitiva que es independiente de la presencia del cáncer o de otros tratamientos.

TRATAMIENTO

Se ha investigado la utilización de algunos fármacos psicoestimulantes para intentar mejorar la FC (**Tabla 3**). El Metilfenidato parece eficaz para tratar el deterioro cognitivo en niños con cáncer y en pacientes con tumores cerebrales³⁴. Sin embargo, en dos ensayos clínicos realizados recientemente no se pudo demostrar su utilidad para restablecer la FC en pacientes con cáncer de mama que habían recibido tratamiento con QT^{35, 36}. Igualmente, su empleo profiláctico no consiguió corregir la pérdida de FC ni la astenia en pacientes tratados con RT craneal. No obstante, cabe señalar que en este trabajo la valoración de la FC global se realizó con una herramienta tan poco precisa como es el Mini-Mental test³⁷.

Tabla 3. Tratamientos farmacológicos investigados para mejorar el deterioro cognitivo inducido por los tratamientos antineoplásicos.

Autor	Tratamiento	Nº enfermos	Cáncer	Resultados
Kohli S et al (36)	Modafinilo	34	Mama	Efectivo
	Placebo	34		
Mulhern RK et al (2004) (32)	Metilfenidato	83	LLA* y TC**	Efectivo
	Placebo	83		
Butler JM et al (2007) (35)	Metilfenidato	34	TC y metástasis	Inefectivo***
	Placebo	34		
Lower EE et al (2009) (34)	Metilfenidato	76	Mama/ovario	Inefectivo
	Placebo	78		
Mayo Group	Gingko biloba	110	Mama	En marcha
	Placebo	110		

*LLA: Leucemia linfoblástica aguda. **TC: tumores cerebrales. ***Inefectivo: se evaluó mediante el Mini-Mental-test

El Modafinilo se investigó en un ensayo aleatorizado doble ciego en pacientes que habían recibido QT por un cáncer de mama. Se observó que a dosis de 200 mg durante 8 semanas, conseguía mejorar ciertos aspectos de la memoria y de la atención, como la velocidad de memoria, la calidad de la memoria episódica y la atención continuada³⁸. Otro estudio que investigaba la combinación de Donepezilo y vitamina E tuvo que cerrarse prematuramente debido a su bajo reclutamiento. El grupo de la Clínica Mayo está realizando un estudio doble ciego para determinar si la hierba Gingko Biloba puede ser eficaz para prevenir o corregir el deterioro de la FC.

Dentro de las medidas no farmacológicas, parece prometedor la realización de programas dirigidos a restaurar determinadas FC y a facilitar la adaptación a ciertos déficits³⁹. En un estudio que incluyó 29 supervivientes a cáncer de mama, en las que se utilizó terapia cognitivo-conductual, se observó una mejora del deterioro cognitivo⁴⁰. No obstante, dado que estos resultados proceden de un estudio piloto deben considerarse con cautela.

DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Es previsible que a medida que mejore la eficacia de los tratamientos antineoplásicos, vaya aumentando el número de supervivientes que presentan un deterioro de la FC capaz de afectar su calidad de vida. Actualmente las investigaciones en este campo se encuentran en una fase muy inicial, y son numerosos los campos en los se debe avanzar.

Se desconoce la magnitud real del problema. Aunque en el cáncer de mama se cuenta con una amplia experiencia, a penas existen datos sobre lo que ocurre en otros tumores. Igualmente se desconoce si las nuevas terapias dirigidas también pueden inducir esta toxicidad. Esto puede ser especialmente importante dado que, suelen administrarse durante largos periodos de tiempo. Otro punto por determinar es si existen diferencias en los dominios cognitivos afectados y en la intensidad del deterioro en función de la quimioterapia administrada y si se trata de una toxicidad acumulativa.

Otro aspecto que debe definirse en los próximos años es la duración de esta secuela y su reversibilidad. De hecho, son muy escasos los estudios longitudinales que lo han investigado y, habitualmente, su seguimiento es corto.

Por otra parte, no todos los pacientes sufren por igual esta toxicidad, por lo que es fundamental identificar tanto los factores que predisponen a su aparición, como aquellos que modulan su desarrollo. En este sentido serán importantes los estudios que investiguen los factores genéticos que aumentan la susceptibilidad del paciente a sufrir esta complicación.

Es esencial homogeneizar la metodología que se utiliza para estudiar la FC. Deben consensuarse los dominios neuropsicológicos a investigar, la batería de test que se van a utilizar y los criterios a seguir para su valoración. En este sentido, cabe destacar los esfuerzos de la ICCTF, que recientemente ha publicado sus recomendaciones sobre estos aspectos³¹. Por su parte, el campo de la neuroimagen es muy prometedor, pero todavía se encuentra en una fase muy inicial de su desarrollo.

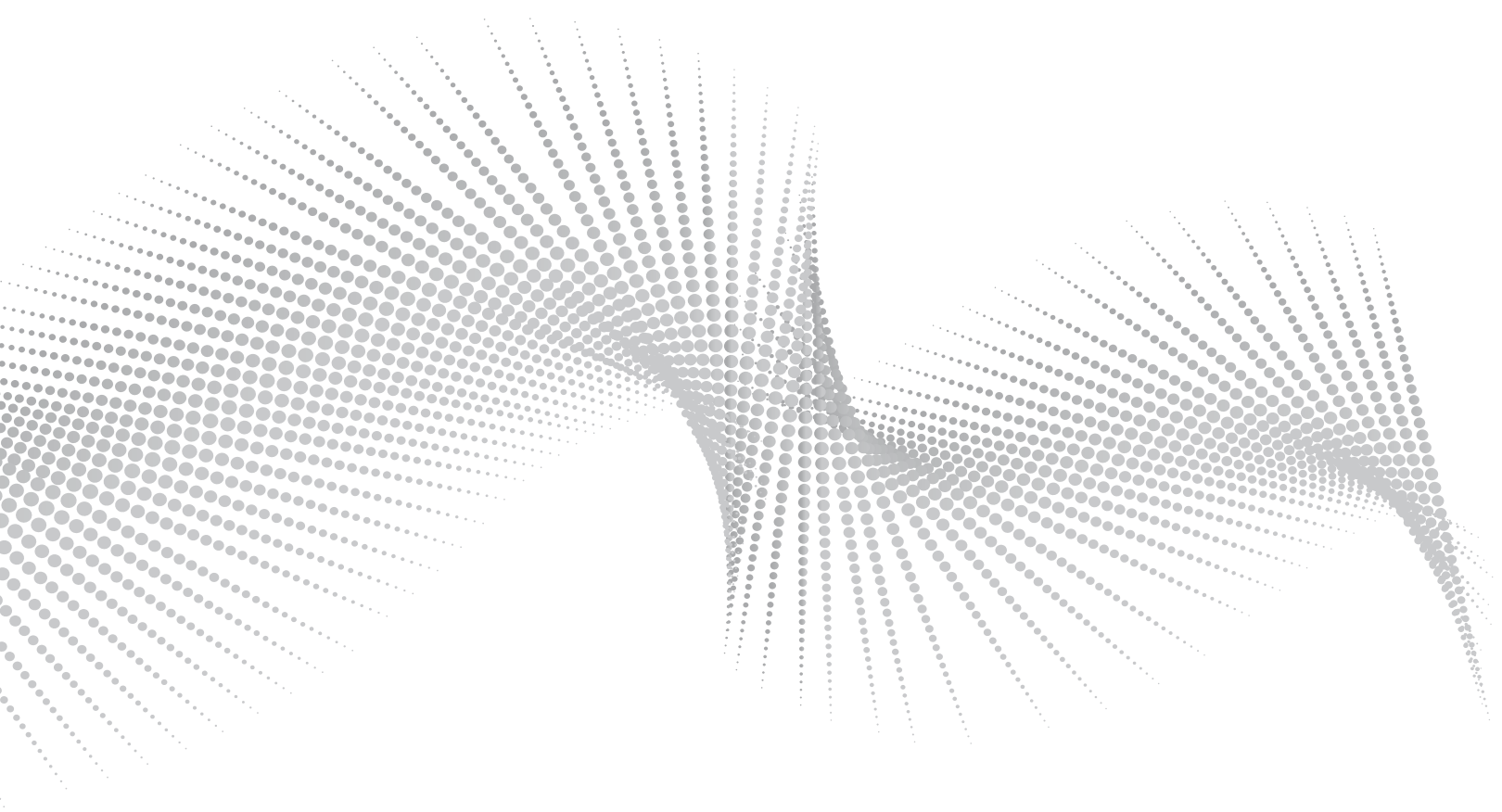
Finalmente, es importante avanzar tanto en el terreno de la prevención como en el del tratamiento. En aquellos pacientes con deterioro neurocognitivo basal o con predisposición genética a desarrollarlo, puede ser importante evitar tratamientos que puedan agravar este problema y utilizar fármacos alternativos. Además, es necesario investigar estrategias preventivas que incluyan la rehabilitación cognitiva o la administración de fármacos neuroprotectores. Es necesario confirmar si el efecto beneficioso del modafinilo, demostrado en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, puede extrapolarse a otras patologías tumorales y al déficit de FC inducido por otros tratamientos quimioterápicos o por la RT.

En definitiva, el deterioro de la FC inducido por el cáncer y/o su tratamiento continúa representando un reto para la asistencia y la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomu G, et al. Either called "chemobrain" or "chemofog", the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *J Pain Symptom Manag* 2011 (in press)
2. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, et al. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:967-982
3. Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, et al. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 2005;104:2222-2233
4. Stewart A, Bielajew C, Collins B, et al. A metaanalysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol* 2006;20:76-89
5. Vardy J. Cognitive Function in Survivors of Cancer. Ed Book Am Soc Clin Oncol 2009: 570-574
6. Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ashles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy- related cognitive dysfunction: current status. *Sem Oncol* 2011;38:431-438.
7. Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol*. 2007;25:2455-2463.
8. Hermelink K, Küchenhoff H, Untch M, et al. Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psychooncology*. 2010;19:1321-1328.
9. Schilder Cm, Seynaeve C, Beex LV, et al. Effects of tamoxifen and examestane on cognitive function of postmenopausal patients with breast cancer: Results from neuropsychological side study of the Tamoxifen and Examestane Adjuvant Multinacional Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1294-1300
10. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N et al. Impact of androgen-deprivation therapy on physical function and quality of life in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:5038-5045.
11. Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol*. 1991;9:1348-1356.
12. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol*. 1992;10:1390-1396.
13. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:1311-1318.
14. Grossshans DR, Meyers CA, Allen PK, et al. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer. Effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 2008;112:589-595
15. Sun A, Bae K, Gore EM, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29:279-286.
16. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:1037-44.
17. Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, et al. Comparison of neurocognitive functioning in children previously randomly assigned to intrathecal methotrexate compared with triple intrathecal therapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:5986-5992.
18. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, et al. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 2010;116:3348-3356.
19. López S, Cruzado JA, Feliu J. Rendimiento cognitivo, estado emocional y calidad de vida en pacientes con cáncer de colon previamente a recibir tratamiento de quimioterapia. *Psicooncología* 2009;6:121-137.
20. Vardy JL, Rourke S, Pond GR, et al. Cognitive function and fatigue in cancer patients after chemotherapy: a longitudinal cohort study in patients with colorectal cancer (CRC). *Proc ASCO* 2007;25: 9099.
21. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:192-201.
22. Monje M, Dietrich J. Cognitive side effects of cancer therapy demonstrate a functional role for adult neurogenesis. *Behav Brain Res* 2011 (en prensa).
23. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, et al. Cytokines and their relationship onto the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8:887-899.
24. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute

- myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104:788-793.
25. Vardy J, Booth C, Pond GR, et al. Cytokine levels in patients with colorectal cancer and breast cancer and their relationship to fatigue and cognitive function. *Proc ASCO* 2007;25:9070.
 26. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol* 2010;28:4434-4440
 27. Jacobsen PB, Garland LL, Booth-Jones M, et al. Relationship of haemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *J Pain symptom Manage* 2004;28:7-18.
 28. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychoncology* 2003;12:612-619.
 29. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, et al. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol*. 2008;19:623-629
 30. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:485-493.
 31. Wefel JS, Vardy J, Ahles TA, et al. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncology* 2011;25 (en prensa)
 32. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, et al. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 103:303-311.
 33. Kreukels BP, Schagen SB, Ridderinkhof KR, et al. Effects of highdose and conventional-dose adjuvant chemotherapy on long-term cognitive sequelae in patients with breast cancer: an electrophysiologic study. *Clin Breast Cancer*. 2006;7:67-78.
 34. Mulhern RK, Khan RB, Kaplan S, et al. Short-term efficacy of methylphenidate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4795-803.
 35. Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, et al. A randomised placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2008;16:577-583
 36. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, et al. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy : a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:650-662
 37. Butler JM Jr, Case LD, Atkins J, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:1496-1501.
 38. Kohli S, Fisher SG, Tra Y, et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer*. 2009;115:2605-2616.
 39. Biegler KA, Chaoul MA, Cohen L. Cancer, cognitive impairment, and meditation. *Acta Oncologica* 2009;48:18-26.
 40. Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ, et al. Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psychooncology*. 2007;16:772-777.



7. SEGUNDAS NEOPLASIAS EN LOS LARGOS SUPERVIVIENTES

Javier Espinosa Arranz, María Dolores Pineda, Mercedes Murcia Simón, Ana Isabel Yébenes Rubio, Raquel Cervera Calero.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

RESUMEN

Aproximadamente el 60% de nuestros pacientes oncológicos son largos supervivientes. La segunda neoplasia (SN) se define como la aparición de un nuevo tumor cuyo origen es biológicamente independiente del primero. Ocurre en el 6% de los pacientes. Las causas pueden ser: tratamientos previos (quimioterapia, habitualmente alquilantes, y radioterapia), factores ambientales y factores genéticos. Las SN más frecuentes en niños son el cáncer de mama, de tiroides, las neoplasias hematológicas, los sarcomas y los tumores del SNC. En los adolescentes y adultos jóvenes predominan los tumores germinales, los tumores genitales, los linfomas, el cáncer de tiroides y el melanoma. En la edad adulta son las leucemias, el cáncer de mama, el de tiroides y el cáncer de pulmón las SN más frecuentes. La prevención primaria y la detección precoz de las SN en largos supervivientes son claves para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de nuestros pacientes.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, aproximadamente el 66% de los pacientes con cáncer presentan una supervivencia mayor o igual a 5 años. En otros términos, entre el 3.3% y el 4% de los pacientes oncológicos se consideran largos supervivientes. En la edad pediátrica, más del 75% (92% en algunas series) de los pacientes se consideran "curados". En España se calcula una prevalencia de más de millón y medio de largos supervivientes¹⁻³. Por otro lado, uno de cada 6 pacientes oncológicos presentará en un futuro más de una neoplasia.

Las segundas neoplasias (SN) conforman un 13% del total de todas las neoplasias. Los supervivientes pediátricos tienen de 3 a 11 veces más probabilidad de tener una SN, mientras que la probabilidad de que un paciente adulto padezca un segundo tumor maligno es del doble que en la población general. Estas cifras nos deben hacer caer en la cuenta que la aparición de segundas neoplasias es un problema de salud muy serio y que debe ser tenido en cuenta⁴.

La segunda neoplasia se define como la aparición de un nuevo tumor cuyo origen es biológicamente independiente del primero⁵. Pero éste tan solo es uno más de los muchos problemas de salud que pueden tener los largos supervivientes, en relación con la edad, o las secuelas derivadas de los tratamientos recibidos o de la propia enfermedad neoplásica. El 62% de los supervivientes han presentado al menos un problema de salud crónico, el 28% una condición severa y el 24% tres o más problemas crónicos de salud^{2, 6, 7}.

ETIOLOGÍA

Las posibles causas de las SN son: secuelas tardías de los tratamientos, estilos de vida que favorecen el desarrollo de neoplasias, la exposición ambiental, la presencia de ciertos factores del huésped, las interacciones genes-ambiente y genes-genes, la predisposición genética, combinaciones de estos factores o bien fruto del azar⁴.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer tienen predisposición genética a desarrollar una segunda neoplasia. La exposición a carcinogénicos produce la pérdida del segundo alelo (segundo evento). Ejemplos son los portadores de mutaciones de BRCA 1 y BRCA 2, la mutación del VHL, la neurofibromatosis 1 y 2, el

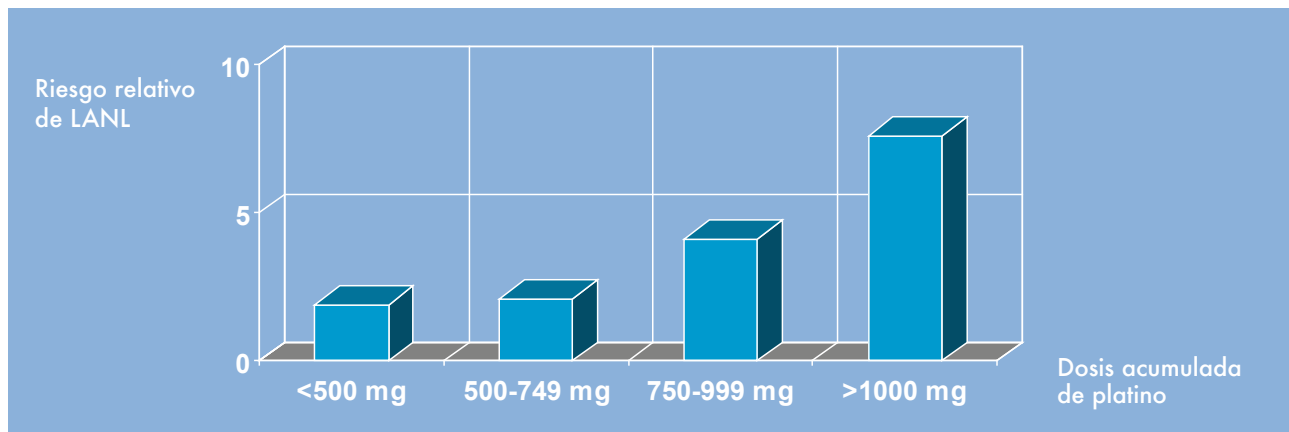
Síndrome de Cowden, la Poliposis Adenomatosa Familiar, el Síndrome de Lynch I y II, el Síndrome de Muir-Torre, el Síndrome de Peutz-Jegher, el Xeroderma Pigmentosum, la Ataxia-telangiectasia, el Síndrome de Bloom, el Síndrome de Li-Fraumeni, y los MEN I y II. Debemos sospecharlos ante la presencia de múltiples familiares con antecedente de neoplasia, pacientes con tumores bilaterales y la aparición en edades tempranas. En estos casos se aconseja referir a los pacientes a la consulta de consejo genético⁸.

La exposición a carcinógenos ambientales, se relaciona con más frecuencia con neoplasias metacrónicas. Ejemplos son la exposición a Radiación UV (segundo melanoma) o al tabaco (segundos tumores de pulmón, cabeza y cuello, vejiga o cérvix). El abandono del tabaco tras el primer tumor reduce el riesgo de segundas neoplasias en las localizaciones descritas⁹.

La exposición previa a agentes quimioterápicos aumenta el riesgo de presentar una SN. En modelos animales se ha demostrado la carcinogénesis relacionada con citostáticos, en particular los agentes alquilantes. La mecloretamina y la procarbazona son los ejemplos más clásicos, para los cuales existe una relación dosis-respuesta. La ciclofosfamida puede provocar cáncer de vejiga, particularmente al asociarse con radioterapia: por encima de los 50 Gy, el riesgo de padecer cáncer de vejiga en el futuro es 15 veces superior a la población no expuesta^{4, 10-12}.

Los pacientes sometidos a alquilantes tienen mayor riesgo de leucemias agudas no linfoblásticas en el futuro. El riesgo se inicia 1 ó 2 años después de la exposición y alcanza el máximo a los 5-10 años. Es frecuente que preceda un síndrome mielodisplásico, así como las traslocaciones o deleciones de los cromosomas 5 y 7. El riesgo aumenta con la dosis acumulada y la duración de la exposición. Es característica su refractariedad y tienen mal pronóstico en general. Las sales de platino inducen enlaces covalentes con el DNA y en este sentido funcionan como los alquilantes. Se les relaciona con el riesgo de LANL. Existe relación dosis-respuesta, de modo que a mayor dosis acumulada y tiempo de exposición, mayor riesgo (**Gráfico 1**). Hasta siete veces se incrementa el riesgo cuando la exposición se prolonga durante 12 meses y si se asocia radioterapia, el riesgo es aún mayor^{4,13}.

Gráfico 1: riesgo relativo de LANL en pacientes sometidos a platino.

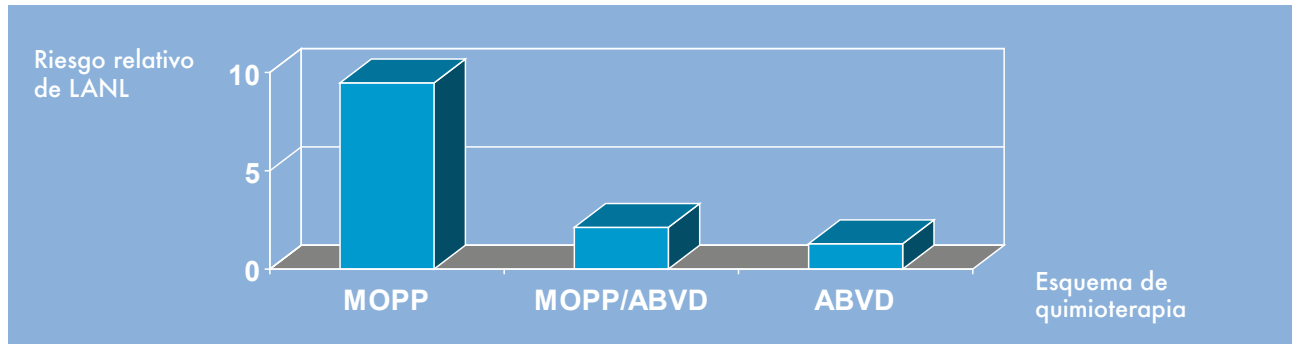


Las leucemias agudas no linfoblásticas (LANL) inducidas por los inhibidores de topoisomerasa II, etopósido, tenipósido y antraciclinas, suelen tener una latencia mediana de 2 a 3 años. Son frecuentes las traslocaciones balanceadas tales como t(9;11), t(11;19), t(6;11). Típicamente se trata de leucemias monoblásticas o mielomonocíticas, aunque pueden presentarse leucemias agudas linfoblásticas (LAL) con traslocaciones t(4;11)(q21;q23). Suelen responder al tratamiento y presentan un relativo mejor pronóstico⁴.

Los pacientes jóvenes tratados por Enfermedad de Hodgkin (**Gráfico 2**), han visto reducida la tasa de LANL posteriores al sustituir el esquema MOPP por el esquema ABVD¹⁴.

Todavía se desconoce qué órganos son los más susceptibles de sufrir una transformación maligna futura tras una exposición a los agentes citostáticos, el papel de la edad de exposición, si existe alguna relación entre la primera y la segunda neoplasia o si influye la susceptibilidad individual y en qué grado.

Gráfico 2. Riesgo acumulado de LANL tras Enfermedad de Hodgkin por esquema de quimioterapia recibido.



La radioterapia puede incrementar en 2 veces el riesgo de leucemia aguda. Suele tratarse de leucemias agudas no linfoblásticas, leucemias mieloides crónicas y leucemias agudas linfoblásticas. El riesgo es máximo entre los 5 y 9 años tras la exposición y está en función de la cantidad de médula ósea radiada. También la irradiación corporal total a dosis bajas aumenta el riesgo,^{4, 15}.

Los tumores sólidos relacionados con la exposición a radiaciones ionizantes son el cáncer de mama (RR= 1.1-3.4) y el cáncer de tiroides (RR= 1.3-3.5). Otros tumores son los del SNC (5.1), el cáncer de ovario (2.3), el cáncer de pulmón (2.0), el cáncer de vejiga (1.8), el cáncer de esófago (1.8), el cáncer de colon (1.7), el cáncer de estómago (1.5) y el hepatocarcinoma (1.5). El período de latencia puede superar los 10 años. Es típico el cáncer de mama en mujeres tratadas con radioterapia para la Enfermedad de Hodgkin antes de los 30 años, riesgo que persiste más de 25 años después de la exposición (**Gráficos 3 y 4**). Si al tratamiento radioterápico se asocian alquilantes, el riesgo se incrementa 1.4 veces. Sin embargo el riesgo disminuye con la irradiación de los ovarios (50% de reducción en el riesgo) y la menopausia precoz⁴⁻¹⁶.

Gráfico 3. Dosis de radiación torácica recibida y riesgo de cáncer de mama.

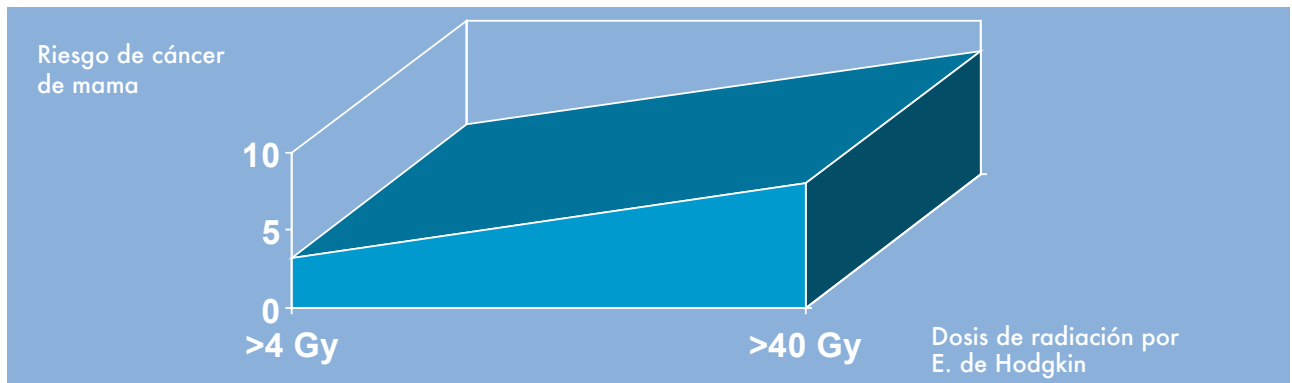
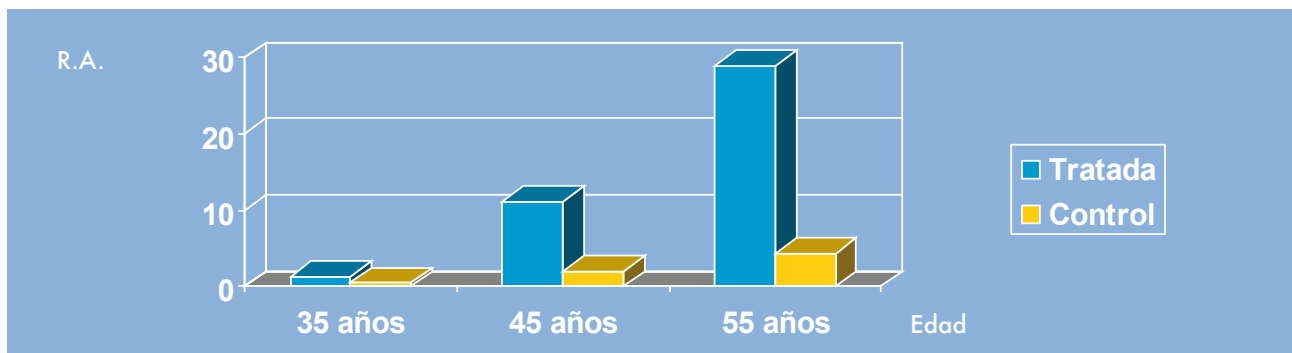


Gráfico 4. Mujeres tratadas antes de los 25 años de edad con más de 40Gy sobre el tórax.



La supervivencia mediana de la segunda neoplasia tras la exposición a radioterapia es de 4.3 años. A los 5 años sobreviven de forma global el 42%, pero el porcentaje varía entre el 12.4% para los tumores gastrointestinales y el 76% para el cáncer de mama¹⁷.

La exposición a I¹³¹ se ha relacionado con la aparición de leucemias (**Tabla 1**), mientras que no hay relación demostrada con el resto de neoplasias¹⁸.

Tabla 1. Relación entre la exposición y segundas neoplasias.

Tipo de SN	RR	Valor de p
Cualquier SN	1.19	0.01
Leucemia	2.5	0.024
SNC	1.74	0.21
Gástrico	1.66	0.22
Pulmón	1.50	0.15
Riñón/pelvis renal	1.39	0.33
Vejiga	1.19	0.69
Colon y recto	1.16	0.47

Se esperaría una disminución del riesgo de SN inducidas por radioterapia al reducir las dosis y los campos, aunque hacen falta estudios que respondan esta pregunta.

Algunas cuestiones todavía no están resueltas, como por ejemplo qué ocurre con las personas tratadas con las nuevas técnica radioterápicas: la radioterapia conformacional en 3D y la radioterapia con intensidad modulada (IMRT). El volumen irradiado se reduce y por tanto existen menos zonas sanas que reciben altas dosis de radiación. Se esperaría reducir la incidencia de sarcomas y quizá de carcinomas radio-inducidos. Sin embargo, con la IMRT se afectan más campos, más zonas sanas a dosis menores y aumenta por tanto la irradiación corporal total. La IMRT podría aumentar la incidencia de SN de 1% a 1.75%, en pacientes que sobreviven 10 o más años. Según otros autores el riesgo aumenta un 5%^{19, 20}. Tampoco se conoce el riesgo de SN cuando se emplean anticuerpos monoclonales radio-marcados o radiocirugía estereotáctica. En el futuro se deberá estudiar la exposición conjunta a quimioterapia y radioterapia, el papel de otros factores de riesgo como el tabaco o el alcohol y si existen interacciones con los estilos de vida y con la susceptibilidad genética.

NIÑOS SUPERVIVIENTES

Los niños que sobreviven a una neoplasia, tal como la Enfermedad de Hodgkin, una leucemia, un sarcoma o un tumor del sistema nervioso central tienen mayor probabilidad de desarrollar una SN. La incidencia acumulada global a 30 años es del 9.3%. El 33% de los niños que tienen una SN tuvieron una Enfermedad de Hodgkin. Para los supervivientes a una leucemia aguda linfoblástica, la incidencia acumulada es del 5.2% a 25 años, tras una mieloblástica del 1.7% a 20 años y después de un LNH, de un 4% a 30 años (12% si se incluyen los meningiomas y los síndromes mielodisplásicos)²¹.

Las SN más frecuentes en niños supervivientes aparecen en la **Tabla 2**. Los supervivientes a una Enfermedad de Hodgkin tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama. De las pacientes que tienen cáncer de mama como SN, el 60% tuvieron una E. de Hodgkin y de hecho el cáncer de mama es la SN más frecuente en este grupo. También tuvieron mayor riesgo de sarcomas y cáncer de tiroides. Los que padecieron una leucemia, pueden presentar con más probabilidad un tumor en el sistema nervioso central, un cáncer de tiroides o un cáncer de mama, pero es más frecuente que se asocien tumores en la piel y otras neoplasias hematológicas. Los niños que se curan de un sarcoma pueden tener un segundo sarcoma u otros tumores y, los que habían presentado un tumor en el sistema nervioso central, pueden tener un segundo primario en esa localización u otras neoplasias diferentes²¹.

Tabla 2. Segundas neoplasias más frecuentes en niños largos supervivientes.

Neoplasia primaria	Segunda neoplasia
Enfermedad de Hodgkin	Cáncer de mama Ca. Tiroides Sarcomas SNC T. Gastrointestinales Ca. Piel, neoplasias hematológicas
Leucemias	SNC, Ca. Tiroides Ca. mama Ca. Piel Neoplasias hematológicas
Sarcomas	Sarcomas Ca. Hueso, mama y tiroides
SNC	SNC , tiroides, sarcoma

Los factores de riesgo relacionados con las SN en los niños supervivientes son el tratamiento con radioterapia y los factores genéticos. La radioterapia se ha relacionado sobre todo con el cáncer de tiroides, que constituye el 10% de las SN, con una OR de 9.8 para dosis de radiación de hasta 29 Gy. A partir de esta dosis el riesgo disminuye por el llamado “cell-killing effect”, que consiste en la destrucción de las células transformadas a dosis más altas. El riesgo es máximo cuando la radioterapia se recibió antes de los 10 años de edad. La quimioterapia no parece asociarse a un aumento del cáncer de tiroides. Los tumores del SNC, que conforman el 8% de las SN, también se han relacionado con el tratamiento radioterápico previo: gliomas (OR = 6.8) y meningiomas (OR = 9.9). El riesgo es máximo cuando la irradiación se recibió antes de los 5 años de edad. Las SN óseas (27% de las SN), también se han relacionado con la radioterapia²². La predisposición genética se ha relacionado con la aparición de las SN en niños supervivientes, como en el caso de existencia de polimorfismos en el gen de la glutatión-S-transferasa M1²².

El impacto de una SN en la infancia es claro: los supervivientes tienen 3.3 veces más riesgo de tener una entidad crónica y 8.2 veces más riesgo de tener una enfermedad que amenaza la vida²¹. Además, el 13% de los niños que sobreviven 5 años mueren. La principal causa de esta defunción precoz suele ser la recidiva en el 67% de los casos y una SN en el 18.6%. A los 20 años, la SN es la primera causa de muerte, siendo la radioterapia el principal factor predisponente. La calidad de vida también se reduce en los largos supervivientes²³. Los cambios en los protocolos de quimioterapia y radioterapia pueden hacer descender el riesgo en los próximos años. Ante estos datos estamos obligados a realizar un seguimiento de estas cohortes de niños supervivientes²¹.

ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES

El pronóstico en adolescentes y adultos jóvenes, de entre 15 y 29 años, no es tan favorable como en los niños. El cáncer es 2.5 veces más frecuente en este grupo de edad que antes de los 15 años. En el 80% de los casos la SN tienen lugar en otro órgano y, el riesgo es doble si se asociaron quimioterapia y radioterapia².

Las posibles causas no son bien conocidas. La mayoría de las veces se consideran de causa espontánea, no relacionados con el ambiente. En ocasiones podemos encontrar un posible factor de riesgo, como la luz ultravioleta (UV) en el melanoma. Los virus también se han relacionado con la aparición de algunas SN en adolescentes y adultos jóvenes: el virus del papiloma humano en el cáncer de cervix, el virus del SIDA en el sarcoma de Kaposi o el virus de Epstein-Barr en la aparición de algunos linfomas. La herencia podría ser la responsable del 5% de los casos, y otra posible causa son las secuelas de los tratamientos en la infancia²⁴.

En el sexo masculino predominan los tumores germinales, seguidos de los linfomas y melanomas. Los tumores del SNC y las leucemias ocurren con menor frecuencia que en la edad infantil. En el sexo femenino, son los tumores de la esfera genital, los linfomas y los cánceres de tiroides los más frecuentes, seguidos del melanoma y otros tumores²⁴. Las SN hematológicas observadas en esta edad son las leucemias, sobre todo en chicos tratados con antraciclinas e inhibidores de topoisomerasa II en la infancia, los linfomas no Hodgkin y la Enfermedad de Hodgkin. Otros segundos tumores son los sarcomas, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón²⁵.

De nuevo, las SN son tan sólo uno de los múltiples problemas de salud que tienen estos pacientes. Otros problemas son la cardiotoxicidad, la neuropatía, la ototoxicidad, la infertilidad y las amputaciones. Tampoco son despreciables la insuficiencia renal, las parestesias, el linfedema y por las características propias de la edad en la que acontecen, podemos encontrar problemas psicosociales, problemas psiquiátricos y psicológicos, problemas en la reinserción educacional y social e incluso en la reinserción laboral²³.

SEGUNDAS NEOPLASIAS EN LA EDAD ADULTA

Los largos supervivientes adultos tienen doble riesgo de desarrollar SN. Las leucemias, el cáncer de mama, el de tiroides y el cáncer de pulmón, son las SN más frecuentes^{13, 27}. Las posibles causas son: factores genéticos, ambientales, la inmunosupresión y las secuelas tardías de los tratamientos²⁶. El tratamiento previo con agentes alquilantes y otros quimioterápicos, la radioterapia o una neoplasia hematológica previa son antecedentes que se registran en muchos casos^{28, 29}. Los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia externa combinada con braquiterapia pueden tener mayor riesgo de cáncer de vejiga (Riesgo acumulado de 1.3 a 5-8 años y de 1.5 después de 8 años) y recto (OR de 1.60). Existe además un riesgo incrementado de otros tumores fuera del campo de la radioterapia: sarcomas, cáncer de pulmón, cáncer de ciego, de colon transverso, tumores cerebrales, cáncer de estómago y melanoma²⁸. La IMRT aumenta el riesgo de segundas neoplasias hasta 3 veces¹⁹.

El tratamiento hormonal en la edad adulta es responsables de algunos tipos de SN. Es el caso del Tamoxifeno, fármaco antiestrogénico utilizado en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible. En estas pacientes se ha visto incrementado el riesgo de cáncer de endometrio, aunque se puede asociar a otros factores de riesgo²⁶.

Los largos supervivientes en la edad adulta presentan gran morbilidad asociada debida, no sólo al propio tumor sin también a los tratamientos y factores de riesgo subyacentes. Estos pacientes tienen menor sensación de bienestar, sobre todo pacientes con cáncer de mama y tumores ginecológicos. Se han calculado mayor cantidad de bajas laborales en estos grupos de pacientes comparadas con pacientes que presentan tumores en otras localizaciones. Presentan además mayor riesgo de problemas mentales en particular las pacientes que han padecido un cáncer de mama. Se ha demostrado una reducción de la agilidad mental: es el llamado "chemo brain". A toda esta morbilidad hay que sumarle los frecuentes problemas óseos que presentan debido a la frecuencia de osteoporosis en este grupo^{7, 23, 26}.

Como consecuencia derivada de las SN a la edad adulta, precisan una atención incrementada por parte del Sistema de Salud. Es por ello por lo que no es descabellado defender que quizá se deberían tratar como "entidades crónicas" y crearse ayudas para su incorporación a la vida social y laboral normal. Cada uno de los problemas debería ser atendido por un profesional para su prevención, detección y abordaje precoz²⁷.

DIAGNÓSTICO PRECOZ Y PREVENCIÓN DE LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS

Deberíamos poder identificar subgrupos de pacientes con riesgo incrementado de padecer una SN con el conocimiento de la susceptibilidad genética, los factores de riesgo asociados, estilos de vida y, si somos conscientes, de las posibles secuelas tardías de los tratamientos. Nuestra actividad no sólo debería ir encaminada a curar o a revisar a nuestros pacientes, sino que deberíamos tener una visión global de estos, dado que dos terceras partes de ellos se curarán y serán largos supervivientes.

Como oncólogos, en los próximos años deberíamos modificar los protocolos de seguimiento con el fin de detectar estos problemas de salud y tratarlos más precozmente. Entre estos problemas de salud se encuentran las SN. Para ello, deberíamos plantear en nuestra Área de Salud, campañas de prevención primaria y secundaria en la población oncológica con larga supervivencia. La prevención terciaria incluye el seguimiento y la detección precoz de segundas neoplasias y otras complicaciones relacionadas con el tratamiento en los supervivientes⁸.

La prevención primaria en largos supervivientes debería dirigirse al abandono del hábito tabáquico, la moderación en la exposición a radiación UV y algunas consideraciones dietéticas³⁰.

En cuanto a la prevención secundaria, lo primero es establecer un seguimiento tras la primera neoplasia. Sin embargo, este es un tema no resuelto. Las guías nacionales e internacionales establecen un seguimiento que quizá no sea el idóneo para detectar precozmente una SN. El 60% de los supervivientes no tienen un seguimiento regular y de los pacientes en seguimiento, menos de la mitad lo hacen con el oncólogo²⁷. Quizá deberían considerarse seguimientos más estrechos en pacientes seleccionados y con particular riesgo de padecer una SN por sus características genéticas, ambientales y hábitos. Tendríamos que ser capaces de detectar el riesgo de un paciente, lo cual resulta difícil en la consulta habitual. La prevención secundaria es en general, mejor aceptada por las mujeres, de estado civil casadas, con alto nivel educativo, con ingresos más elevados y mejor posicionadas laboralmente. Las visitas bajan en frecuencia después de los 30 años, pues a dicha edad el 40% de los pacientes visitará a un especialista y sólo un 10% al oncólogo. Por encima de los 40 años, sólo el 12% se revisa²⁷.

La enfermedad padecida también influye en la adhesión al seguimiento. Se revisan más los supervivientes de leucemias y linfomas y menos los que sobreviven a tumores del SNC, retinoblastomas o tumores germinales. La citología se realiza en el 18% de las supervivientes de cáncer de colon, el 77% de las que sobreviven a un cáncer de cérvix y el 60-86% de las que sobreviven a un cáncer de mama. Se someten a mamografía el 54% de las que tuvieron cáncer de colon, el 80% de las pacientes con cáncer de cervix y entre 70% y 92% de las que se curaron de un cáncer de mama²⁷.

El método por el que se detectó la neoplasia primaria también influye en la adhesión al seguimiento: si el cáncer de mama se detectó por mamografía, las pacientes se someterán a dicha exploración con más facilidad. El tiempo transcurrido también influye: a mayor tiempo desde el diagnóstico, más visitas al médico de cabecera y menos al oncólogo. Incluso la actitud del médico es determinante: se someten los pacientes a más vigilancia y se someten a más test de cribado si les sigue un oncólogo, y si se les anima a hacerlo²⁷.

Los pacientes con menos miedo, que piensan que el seguimiento y los tests de cribado redundan en la prevención de un segundo tumor y los que perciben que tienen mayor riesgo de segundo tumor, se someten mejor a los seguimientos, de lo que se deduce que una adecuada información es fundamental. El conocimiento también mejora la participación²⁷. Por otro lado, se ha visto que las personas que participan en las campañas de screening de segundos tumores adquieren comportamientos y hábitos de salud^{6, 31}.

La falta de estudios de intervención que demuestren la utilidad de las campañas de prevención primaria y detección precoz, el desconocimiento de los componentes que mejor predicen cambios en el comportamiento futuro, la ausencia de estudios aleatorizados para evaluar las intervenciones en prevención de segundos tumores y el coste o escaso interés en la promoción de la salud, son factores que se contraponen al seguimiento²⁷.

Para encauzar correctamente una campaña de prevención en largos supervivientes, debemos además tener en consideración algunos aspectos psicológicos: el miedo y la ansiedad son trastornos comunes en esta población de pacientes. No se conoce con exactitud cuántos largos supervivientes son conscientes del riesgo y el miedo que esto genera. Deberíamos informarles del riesgo, de manera que no parezca una amenaza. Tenemos que saber transmitir que el pronóstico es excelente si se descubren precozmente y debemos animar al paciente a llevar a cabo las recomendaciones porque de ello deriva una detección más precoz, mejor supervivencia y mejor calidad de vida. También debemos considerar remitir al psico-oncólogo en caso necesario⁸.

SEGUNDAS NEOPLASIAS ASOCIADAS A LOS PRINCIPALES TUMORES. PREVENCIÓN

Las niñas curadas de E. de Hodgkin y tratadas con radioterapia mediastínica, deberían hacerse una autoexploración mamaria mensual comenzando en la pubertad, someterse a una exploración clínica anual empezando en la pubertad hasta los 25 años, y después cada 6 meses. La mamografía debería realizarse anualmente con la RNM, empezando tras 8 de finalizar la radioterapia o a partir de los 25 años de edad. La autoexploración sola no está recomendada^{27, 30}.

A las mujeres con antecedente de cáncer de mama (**Tabla 3**), se les debería informar del riesgo de posible segunda neoplasia. La mamografía y la exploración ginecológica, deberían realizarse anualmente, la exploración física con una periodicidad de 6 meses, deberían realizarse un autoexamen regular y prestar especial atención a los cambios en sus mamas. Se debería tener en cuenta controles de posibles citopenias mediante analíticas regladas.. La presencia de una mutación BRCA1/2 obliga a plantear consulta de Consejo Genético y quizá cirugía profiláctica. Es importante una adecuada educación sanitaria. No está claro el beneficio del CA125, de la ecografía o la exploración pélvica, lo cual hay que explicárselo a las pacientes. Debemos advertirlas que estén atentas a cambios en el hábito intestinal, o al sangrado rectal. La colonoscopia está recomendada a partir de los 50 años⁸.

Tabla 3. Segundas neoplasias asociadas al cáncer de mama.

Cáncer de mama	15% de riesgo de cáncer en la mama contralateral. 65% de riesgo acumulado si BRCA1/2 +
Cáncer de endometrio	RR= 1.72. Posible causa hormonal o del tratamiento (Tamoxifeno). 30% de riesgo en HNPCC
Cáncer de ovario	RR= 1.2-2.4. BRCA1/2 +: riesgo del 24% a 54% a los 70 años HNPCC: riesgo del 15% al 20%
Cáncer colorrectal	RR= 2-3. Factores dietéticos y genéticos.
Otros cánceres	Riesgo acumulado de leucemias:1.29% a 10 años tras quimioterapia

Las pacientes que han padecido cáncer de ovario (**Tabla 4**) deberían recibir educación sanitaria, someterse a mamografía anual hacia los 40 años, y realizarse una exploración física rutinaria por un especialista cada 6 meses. Se debe fomentar entre las pacientes la autoexploración mamaria, aunque su valor es limitado. Las pacientes con mutaciones BRCA 1-2 deberían someterse a RNM mamaria o mastectomía profiláctica. La colonoscopia es recomendable en estas pacientes. En caso de HNPCC, es preciso realizar una colonoscopia anual y considerar la colectomía profiláctica^{8, 27, 30}.

Tabla 4. Segundas neoplasias asociadas al cáncer de ovario.

Cáncer de ovario	Riesgo acumulado del 20% de un 2º cáncer de ovario.
Cáncer de mama	RR= 4.0. Factores de riesgo comunes: nuliparidad, menarquia precoz, menopausia tardía. BRCA 1-2 +: riesgo del 90% de cáncer de mama
Cáncer colorrectal	Susceptibilidad genética (HNPCC),

En mujeres que han padecido un cáncer de endometrio (**Tabla 5**) deberían controlarse con mamografía y exploración física anual, considerar realizar una colonoscopia, sobre todo por encima de los 50 años y mantener el ritmo de las colonoscopias dependiendo del resultado de la primera exploración.

Tabla 5. Segundas neoplasias asociadas al cáncer de endometrio.

Cáncer de mama	RR = 1.3-4.0. Factores de riesgo compartidos. Factores genéticos comunes, incluido el HNPCC.
Cáncer colorrectal	RR = 1.19-5.92. Factores genéticos comunes. Especial atención a mujeres con historia familiar de cáncer de colon y endometrio.

Después de un cáncer de colon y recto (**Tabla 6**) se debería realizar una colonoscopia de forma anual si existe una mutación conocida o considerar colectomía profiláctica. En mujeres es recomendable la mamografía y la exploración física mamaria anual, la educación sanitaria con respecto a cambios en la mama, la presencia de sangrados genitales y la exploración ginecológica regular. La determinación del PSA y la realización de un tacto rectal deberían tener carácter anual en varones a partir de los 40 años. Si es conocida una mutación HNPCC, se debe remitir a la consulta de consejo genético y valorar una cirugía profiláctica. Para todos los pacientes es recomendable mantener una educación prestando especial atención a sangrados urinarios^{8, 27, 30}.

Tabla 6. Segundas neoplasias asociadas al cáncer colorrectal.

Cáncer colorrectal	RR = 3.3. Predisposición genética Pólipos Factores ambientales
Cáncer de mama	RR = 1.26. Factores hormonales
Cáncer de ovario	RR = 3.0 (riesgo bi-direccional). Factores hormonales. Hª familiar de cáncer de colon y ovario: testar HNPCC
Cáncer de endometrio	RR = 1.6-2.0. Factores hormonales
Otros cánceres	Riñón, vejiga (RR = 1.5-2.0) y próstata (RR = 1.3)

En pacientes que han padecido un cáncer de piel (**Tabla 7**), se debe fomentar el uso de cremas protectoras, de prendas de vestir y sombrero y reducción en la exposición a radiaciones UV. Si existe historia familiar, se recomienda derivar a la consulta de Consejo Genético. Se les debe instruir en signos y síntomas, examen regular por el dermatólogo y seguimiento fotográfico para pacientes con múltiples nevi⁸.

Tabla 7. Segundas neoplasias asociadas al cáncer de piel.

Melanoma maligno	El 5% desarrolla un segundo melanoma. Predisposición genética. 75% de probabilidad si existe el S. de melanoma asociado a nevus displásico. Seguimiento dermatológico
Cáncer de piel no melanoma	20%-40% desarrollan un segundo cáncer de piel. Exposición ambiental o supresión inmune

El riesgo de SN tras un linfoma puede ser casi 3 veces mayor al de la población general. En estos pacientes (**Tabla 8**) se deben monitorizar los valores sanguíneos, prestando especial atención a las citopenias y palpar de forma regular la glándula tiroidea. Se deben vigilar los parámetros de función tiroidea y fomentar el abandono del hábito tabáquico, la exploración médica cada 6 meses empezando 5 años tras la exposición a la radioterapia, y en las mujeres, la autoexploración mamaria y la realización de mamografías comenzando a los 25 años. Se aconseja la ecografía o la RNM en mujeres con mamas densas^{8,30}.

Tabla 8. Segundas neoplasias asociadas al linfoma.

Tras E. de Hodgkin: riesgo 20% a 40%. El riesgo se reduce 15 años después
En relación con el campo de la RT
RR = 2.7. Relacionado con la RT
RR = 4.7. Máximo riesgo si recibieron RT torácica de niñas o adolescentes

En la detección precoz del cáncer de cervix, la citología es una técnica muy útil. Además es una práctica muy extendida tanto en la población general y aún más en las pacientes supervivientes de un cáncer de cervix²⁷. Algo parecido podemos decir del cáncer de próstata. En la población general, del 57% al 85% de los varones tienen un test de PSA²⁷. No queda claro si los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia deberían tener un seguimiento especial, dado que pueden tener mayor riesgo de cáncer de vejiga y recto²⁸. Quizá deberían considerarse otros factores de riesgo tales como antecedentes de cáncer de vejiga, tabaquismo o exposición ocupacional³². Para la detección precoz de la recaída del cáncer de testículo, la autoexploración no está recomendada, pero permite conocer los posibles cambios. En algunas series de niños supervivientes el 27% se autoexploran una vez al mes²⁷. Los pacientes que recibieron radioterapias en el abdomen, la pelvis o la columna (30 Gy o más), tienen mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal. En este grupo de pacientes está justificado realizar una colonoscopia cada 5 años comenzando a los 35 años o 10 años tras la radioterapia, lo que ocurra más tarde²⁷.

PLANTEAMIENTO FUTURO

Con el fin de poder plantear futuras actuaciones en largos supervivientes encaminadas a prevenir la aparición de segundas neoplasias o a detectarlas precozmente, tenemos que empezar por un planteamiento global. Se deberían definir los tiempos y establecer los métodos más efectivos para intervenir en el comportamiento de salud. Esto implica la realización de estudios coste-efectivos en vigilancia y prevención de segundas neoplasias. Se deberían planear ensayos aleatorizados sobre cuándo hacer el seguimiento y las campañas de prevención, cómo efectuarlas y por quién, a quién dirigir las, por cuánto tiempo y con qué efecto. Deberían llevarse también a cabo campañas en familiares y amigos para animar a los supervivientes a adherirse a los estudios y a futuras campañas. La implicación de la enfermería en las campañas de cribado y prevención es vital²⁷.

Deberíamos desarrollar una infraestructura nacional de vigilancia en largos supervivientes. Se ha apuntado la posibilidad de crear un sistema coordinado para conservar especímenes de los pacientes con vistas a futuros estudios genéticos y experimentos que nos ayuden a entender las interacciones genes-ambiente y genes-genes. Conlleva la creación de una nueva tecnología, de una bioinformática muy potente y la búsqueda de nuevos biomarcadores. Los epidemiólogos deberán diseñar nuevos métodos epidemiológicos y finalmente deberíamos desarrollar unas guías de práctica clínica basadas en la evidencia⁴. Debemos hacer comprender a nuestros pacientes tratados con nuevas terapias, que se desconocen las secuelas a largo plazo. Si el paciente se encuentra bajo seguimiento por el médico de familia, se debería trazar, por parte del oncólogo, un plan individualizado para cada paciente. La comunicación médico especialista-médico de atención primaria, será esencial. Las nuevas tecnologías ayudarán a fomentar y a hacer más fluida esta relación²⁶. Tendremos que esforzarnos porque los pacientes curados de cáncer participen

activamente en su seguimiento. Supondrá también enseñarles estilos de vida saludables, y la importancia de los tests de cribado y la detección precoz. Tendremos que transmitir dicha información a la familia. Es importante además identificar y monitorizar a los individuos de alto riesgo de manera consistente y rigurosa. Y por último, debemos diseñar protocolos de recomendaciones con materiales educativos, escritos, visuales, diagramas, videos, material informático, etc.

La investigación futura en largos supervivientes debería abordar la comunicación médico-paciente, en particular sobre las consecuencias a largo plazo de la enfermedad y los tratamientos. Los estudios deberán poder identificar las toxicidades a largo plazo y su relación con estilos de vida. Conservar material biológico (sangre, biopsias, orina) nos ayudará a investigar futuros abordajes y elaborar futuras guías para la prevención, detección precoz y tratamiento de efectos adversos físicos y psicosociales a largo plazo. Serán precisos estudios aleatorizados que investiguen la factibilidad y eficacia de tales medidas. Las líneas de investigación deberán ser diferentes para los largos supervivientes curados y no curados ^{4, 8, 26, 27}.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Cancer statistics review, NCI 1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Cancer statistics review, NCI 2006. <http://www.seer.cancer.gov>.
2. Soliman H, Agresta SV. Current issues in adolescent and young adult cancer survivorship. *Cancer Control* 2008;15:55-62.
3. Globocan 2002. IARC 2007 (International Agency for Research on Cancer –<http://www-dep.iarc.fr/>).
4. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2020-2026.
5. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures, 2004. Atlanta GA, American Cancer Society Atlanta, 2004.
6. Aziz NM, Rowland JH. Trends and advances in cancer survivorship research: challenge and opportunity. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:248-266.
7. Diller S, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the childhood cancer survivor study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009;27:2339-2355.
8. Mahon SM. Tertiary prevention: implications for improving the quality of life of long-term survivors of cancer. *Semin Oncol Nurs* 2005;21:260-270.
9. Do Ka, Johnson MM, Doherty DA, et al. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol. *Cancer Causes Control* 2003;14:131-138.
10. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:524-530.
11. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270-278.
12. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:182-192.
13. Samanta DR, Senapati SN, Sharma PK, Mohanty A, Samantaray S. Acute myelogenous leukemia following treatment of invasive cervix carcinoma: a case report and review of the literature. *J Cancer Res Therap* 2009;5:302-304.
14. Delwail V, Jais J-P, Colonna P, et al. Fifteen-year secondary leukemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. *Br J Haematol* 2002;118:189-194.
15. Travis LB, Curtis RE, Weeks J, et al. Leukemia following total body irradiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:565-571.
16. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290:465-475.
17. Ng AK, Bernardo MVP, Weller E, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002;100:1989-1996.
18. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19:451-457.
19. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:83-88.
20. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1195-1203.

21. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2356-2362.
22. Doi K, Mieno MN, Shimada Y, Yoshinaga S. Risk of second malignant neoplasms among childhood cancer survivors treated with radiotherapy: meta-analysis of nine epidemiological studies. *Pediatr Perinatal Epidemiol* 2009;23:370-379.
23. Eakin EG, Youlden DR, Baade PD, Lawler SP, Reeves MM, Heyworth JS, Fritschi L. Health status of long-term cancer survivors: results from an Australian population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1969-1976.
24. Bleyer A, Viny A, Barr R. Cancer in 15-to-29-year-olds by primary site. *The Oncologist* 2006;11:590-601.
25. Leone G, Meie L, Pulsoni A et al. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999;84:937-945.
26. Fossa SD, Vassilopoulou-Sellin R. Long term physical sequelae after adult-onset cancer. *J Cancer Surviv* 2008;2:3-11.
27. Wilkins KL, Woodgate RL. Preventing second cancers in cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2008;35:doi:10.1188/08.ONF.E12-E22.
28. Bostrom PJ, Soloway MS. Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk? *Eur Urol* 2007;52:973-982.
29. Amadori D, Ronconi S. Secondary lung tumors in haematological patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:520-526.
30. Sunga AY, Eberl MM, Oefinger KC, Hudson MM, Mahoney MC. Care of cancer survivors. *Am Fam Physician* 2005;71:699-706.
31. Eiser C, Hill JJ, Blacklay A. Surviving cancer: What does it mean for you? An evaluation of a clinic based intervention for survivors of childhood cancer. *Psycho-Oncology* 2000;9:214-220.
32. Mayer DK, Terrin NC, Menon U, Kreps GI. Screening practices in cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;1:17-26.

©2012 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA (SEOM) 2012

Velázquez, 7, 3º 28001- Madrid

e.mail: seom@seom.org

ISBN 10: 84-695-3112-3

ISBN 13: 978-84-695-3112-9

Diseño y Maquetación: La Agencia Comunicación en Salud

