

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Καρκίνος παχέος εντέρου Ανεπιθύμητες ενέργειες αντινεοπλασματικών θεραπειών

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας και μια από τις βασικές αιτίες θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες. Σήμερα, τέσσερις αντινεοπλασματικοί-χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, η 5-φθοριουρακίλη (5-FU), η οξαλιπλατίνη (oxaliplatin), η ιρινοτεκάνη (irinotecan) και η καπεσιταβίνη (capecitabine), έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου. Παρ' όλο που οι χημειοθεραπευτικοί αυτοί παράγοντες έχουν αυξήσει την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών προσεγγίσεων και την επιβίωση των ασθενών, έχουν συσχετιστεί και με ανεπιθύμητες ενέργειες, κάποιες από τις οποίες μπορεί να είναι αρκετά σημαντικές. Οι εν λόγω τοξικότητες πιθανόν να είναι δοσο-περιοριστικές και να επηρεάζουν τελικά το χρονοδιάγραμμα χορήγησης της συνολικής θεραπείας. Στρατηγικές διαχείρισης αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων μπορεί να αφορούν τόσο στην πρόληψη όσο και στην έγκαιρη αναγνώριση αλλά και αντιμετώπιση μιας τοξικής αντίδρασης. Τέτοιες κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) πρέπει να ενσωματωθούν στο γενικότερο θεραπευτικό πλάνο, γεγονός το οποίο θα ελαχιστοποιήσει τις διακοπές ή την παύση της θεραπείας και θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Τέλος, η αναγνώριση νέων προβλεπτικών δεικτών (predictive markers) για την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπειών μπορεί να ελαχιστοποιήσει την έκθεση των ασθενών σε θεραπείες που πιθανόν να μην είναι οι καταλληλότερες γι' αυτούς και να μην τους βοηθήσουν. Η σχετική προσέγγιση αποτελεί μια έκφραση της εξατομικευμένης θεραπείας, η οποία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο έκθεσης ασθενών σε πιθανή άσκοπη τοξικότητα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας και μια από τις βασικές αιτίες θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες. Σήμερα, τέσσερις χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, η 5-φθοριουρακίλη (5-FU), η οξαλιπλατίνη (oxaliplatin), η ιρινοτεκάνη (irinotecan) και η καπεσιταβίνη (capecitabine), έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου. Ωστόσο, έως τα μέσα περίπου της δεκαετίας του 1990 η 5-FU ήταν το μοναδικό διαθέσιμο φάρμακο για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC) και για πολλά χρόνια το θεραπευτικό σχήμα της Mayo Clinic,^{1,2} το οποίο αποτελείτο από μηνιαία ενέσιμη 5-FU (5 ημέρες), ήταν ο χρυσός κανόνας σε σχέση με άλλες θεραπευτικές ουσίες που είχαν αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές. Μια μετα-ανάλυση σε ασθενείς με προχωρημένο CRC καθιέρωσε τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 5-FU.³ Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση 5-FU προκαλεί λιγότερες

γαστρεντερικές και αιματολογικές τοξικές αντιδράσεις από την ενέσιμη (bolus) 5-FU.⁴ Από τους βιοτροποποιητικούς παράγοντες της 5-FU, η λευκοβορίνη (leucovorin, LV) έχει σχετιστεί με βελτιωμένους ρυθμούς ανταπόκρισης συγκρινόμενη μόνο με τον παράγοντα 5-FU. Ο συνδυασμός 5-FU/LV παραμένει η βάση της συνδυασμένης θεραπείας, η οποία προς το παρόν δείχνει να είναι η πλέον αποτελεσματική στρατηγική για τη θεραπεία του μεταστατικού CRC (mCRC).

Η προσθήκη διαφόρων δραστικών κυτταροτοξικών στη βασισμένη στο συνδυασμό 5-FU/LV θεραπεία ήταν το πρώτο κύριο βήμα για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου και αρκετοί παράγοντες έχουν συγχωρηθεί με την 5-FU για να ενισχύσουν την αποτελεσματικότητα και να ελαχιστοποιήσουν την τοξικότητα. Ο συνδυασμός της ιρινοτεκάνης με την ενέσιμη (bolus) 5-FU/LV αύξησε τη μέση επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.⁵ Η επακόλουθη χρήση θεραπευτικών συνδυασμών ιρινοτεκά-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(3):319-324
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(3):319-324

**N. Τσουκαλάς,¹
A. Παπακωστίδη,²
M. Τόλια²**

¹Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα
²Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Αλεξάνδρα», Αθήνα

Colorectal cancer: Adverse effects
of antineoplastic treatment

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ανεπιθύμητες ενέργειες
Ιρινοτεκάνη
Καπεσιταβίνη
Καρκίνος παχέος εντέρου
Οξαλιπλατίνη
5-φθοριουρακίλη

Υποβλήθηκε 10.11.2011

Εγκρίθηκε 25.11.2011

νης ή οξαλιπλατίνης συνδυασμένη με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 5-FU/LV (FOLFIRI ή FOLFOX, αντίστοιχα) αύξησε περαιτέρω τη διάμεση επιβίωση σε >20 μήνες.⁶

Τρεις κυτταροτοξικοί παράγοντες (ιρινοτεκάνη, οξαλιπλατίνη και καπεσιταβίνη) και τρεις βιολογικοί παράγοντες (μπεβασιζουμάμπη, σετουξιμάμπη και πανιτουμουμάμπη) έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία του mCRC. Η επάρκεια της καπεσιταβίνης ως αντικαταστάτη της 5-FU/LV σε συνδυασμό με την οξαλιπλατίνη και την ιρινοτεκάνη έχει επίσης διερευνηθεί. Παρ' όλα αυτά, ο συνδυασμός της καπεσιταβίνης με την ιρινοτεκάνη είναι λιγότερο εύκολο να χρησιμοποιηθεί εξ αιτίας του μεγαλύτερου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.^{7,8}

Καθώς οι ασθενείς με προχωρημένο CRC συνήθως λαμβάνουν διαδοχικές γραμμές θεραπείας, υπάρχει η πιθανότητα για παρατεταμένη τοξικότητα από τη θεραπεία, που μπορεί να συνεχιστεί για πολλούς μήνες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τις τοξικές επιδράσεις των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων και να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν στη διαδικασία λήψης των αποφάσεων για τη θεραπεία. Στρατηγικές για τη διαχείριση τοξικών δράσεων μπορούν να ενσωματωθούν για να ελαχιστοποιήσουν τις διακοπές ή την παύση της θεραπείας και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται κάποια σημαντικά σημεία για την πρόληψη, την αναγνώριση και την αντιμετώπιση των διαφόρων τοξικών αντιδράσεων της θεραπείας του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Πίνακας 1. Σημαντικά σημεία για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών της χημειοθεραπείας.

- Η τοξικότητα που προκαλείται από τα φάρμακα εξαρτάται και από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, τοξικές αντιδράσεις θα πρέπει να αναμένονται και στρατηγικές διαχείρισής τους μπορούν να ενσωματωθούν στο γενικότερο θεραπευτικό πλάνο
- Οι στρατηγικές για τη διαχείριση της τοξικότητας μπορεί να ελαχιστοποιήσουν τις διακοπές ή την παύση της θεραπείας και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών
- Στρατηγικές για τη διαχείριση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας περιλαμβάνουν προσεγγίσεις απευαισθητοποίησης, όπως η χρήση στεροειδών, αντιισταμινικών, υποδόριας επινεφρίνης και η παράταση του χρόνου έγχυσης του φαρμάκου
- Αναγνώριση πιθανών προβλεπτικών δεικτών για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορεί να ελαχιστοποιήσει την έκθεση των ασθενών σε διάφορες θεραπείες και συνεπώς να μειώσει τον κίνδυνο πιθανής τοξικότητας

2. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Στη συνέχεια, θα γίνει αναφορά στις ανεπιθύμητες

ενέργειες των αντινεοπλασματικών θεραπειών που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του παχέος εντέρου κατά θεραπευτικό παράγοντα.

2.1. 5-φθοριουρακίλη

Η διυδροπυριμιδινική αφυδρογονάση (DPD) είναι ένα ρυθμοπεριοριστικό ένζυμο το οποίο εμπλέκεται στο μεταβολισμό της 5-FU. Η ανεπάρκεια της DPD, η οποία είναι μια σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη ανωμαλία που απαντάται σε <5% των ασθενών με CRC, έχει σημασία για την πρόγνωση, σχετιζόμενη με την ανεκτικότητα των θεραπειών που βασίζονται στην 5-FU. Οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίσουν σοβαρές τοξικότητες, βαθμού 3 ή 4 βλεννογονίτιδες, διάρροια, σύνδρομο χεριών-ποδιών και ουδετεροπενία. Συμπτώματα όπως η διάρροια μπορεί να είναι κακώς ελεγχόμενα παρά την υποστηρικτική θεραπεία, απαιτώντας νοσοκομειακή περίθαλψη και ολική παρεντερική διατροφή, προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής ενυδάτωση και σίτιση.⁹ Εάν παρατηρηθεί κάποια από αυτές τις τοξικές εκδηλώσεις, θα πρέπει να αναβάλλεται οποιαδήποτε περαιτέρω θεραπεία βασισμένη στην 5-FU εξ αιτίας της μεγάλης νοσηρότητας και της πιθανής θνησιμότητας που σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του βαθμού, ενώ ο ασθενής θα πρέπει να ερευνάται για ανεπάρκεια DPD αμέσως. Παρ' όλο που υπάρχουν ευρέως διαθέσιμες δοκιμασίες για ανεπάρκεια της DPD, δεν έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα λόγω της σπανιότητας της συγκεκριμένης κατάστασης.

2.2. Οξαλιπλατίνη

Τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται συχνά με τη θεραπεία οξαλιπλατίνης περιλαμβάνουν νευροπάθεια, αντιδράσεις υπερευαισθησίας και ηπατοτοξικότητα. Έχουν αναγνωριστεί δύο τύποι νευροπάθειας: η οξεία, κυρίως αισθητική, αντιστρεπτή νευροπάθεια, η οποία προκαλείται ή επιδεινώνεται από την έκθεση στο κρύο, και η χρόνια, αθροιστική, περιφερικού τύπου αισθητική νευροπάθεια, η οποία συχνά εμφανίζεται έπειτα από μια συσσωρευτική δόση >750 mg οξαλιπλατίνης. Οξεία νευροπάθεια από το κρύο θα αναπτυχθεί σε >80% των ασθενών και μπορεί να ελαττωθεί μέσω της αποφυγής έκθεσης στο κρύο, περιλαμβανομένης της κατανάλωσης κρύου φαγητού που θα μπορούσε να προκαλέσει φαρυγγοδυσαισθησία. Εάν είναι συμπτωματική, ανακουφίζεται με τη χρήση ενός αγχολυτικού.¹⁰ Η αξιολόγηση του βαθμού της οξείας και της χρόνιας νευροπάθειας μπορεί να διαφέρει πολύ ανάμεσα στην εκτίμηση του ιατρού και την προσωπική εμπειρία του ασθενούς. Το 2006, ο FDA σύστησε τα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα να θεωρούνται χρυσός

κανόνας σε συνδυασμό με τις παρατηρήσεις των ιατρών. Η προκαλούμενη από την οξαλιπλατίνη οξεία νευροτοξικότητα οδηγεί σε μια ποικιλία από ενοχλητικά αλλά παροδικά συμπτώματα και οι ιατροί θα πρέπει να προειδοποιούν τους ασθενείς τόσο για το ενδεχόμενο ύπαρξής τους, όσο και για την πιθανή διάρκειά τους.¹¹

Μεγάλη ανησυχία προκαλεί η πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιας περιφερικής νευροπάθειας, η οποία είναι δοσοπεριοριστική και απαιτεί την πλήρη διακοπή της χορήγησης οξαλιπλατίνης, άσχετα από την αποτελεσματικότητά της, προκειμένου να αποφευχθεί μια αναπηρική νευροπάθεια, η οποία θα μπορούσε να χρειαστεί έως και 6–10 μήνες για να εξαλειφθεί. Παρ' όλο που αυτή η νευροπάθεια είναι σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμη, δεδομένα ασφάλειας από την κλινική δοκιμή της MOSAIC προσδιόρισαν ότι 4 χρόνια μετά, μια μικρή μειοψηφία των ασθενών (<5%) έχει επίμονη, βαθμού 3, περιφερική νευροπάθεια μετά από 6 μήνες επικουρικής θεραπείας με FOLFOX.¹² Έχουν διερευνηθεί διάφορα προγράμματα θεραπείας για να μειώσουν τη νευροπάθεια. Μολονότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί απ' ευθείας συγκρίσεις, η χρήση οξαλιπλατίνης με εβδομαδιαία χορηγούμενη ενέσιμη 5-FU/LV (FLOX) αντί για εγχέομενη 5-FU/LV (FOLFOX) θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη, βαθμού 3, νευροπάθεια.¹³ Ωστόσο, το σχήμα FLOX σχετίζεται με αυξημένη βαθμού 3 ή 4 διάρροια, η οποία παρατηρείται στο 38% των ασθενών.¹⁴

Η οξεία νευροπάθεια που σχετίζεται με την οξαλιπλατίνη, η οποία είναι ικανή να μεταβάλλει το δυναμικό στους διαύλους του Na, ενδέχεται να σχετίζεται με το σχηματισμό χηλικών ενώσεων με το ασβέστιο μέσω των μεταβολιτών της οξαλιπλατίνης. Η χρόνια νευροπάθεια μπορεί να οφείλεται στο μειωμένο κυτταρικό μεταβολισμό, ο οποίος προκαλείται από τη συσσώρευση οξαλιπλατίνης στις ραχιαίες βάσεις των γαγγλιακών κυττάρων.¹⁵ Από μια αναδρομική μελέτη σε ασθενείς που έλαβαν FOLFOX προέκυψε το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που έλαβαν Ca-Mg πριν ή και μετά από την οξαλιπλατίνη είχαν μικρότερη επίπτωση και ένταση σε κάθε βαθμού οξεία και χρόνια νευροπάθεια.¹⁶ Η χρήση Ca-Mg υιοθετήθηκε ευρέως για να μειώνει τη δοσοπεριοριστική νευροπάθεια, εξ αιτίας της ευκολίας της και του μικρού κόστους. Όμως, δύο προοπτικές μελέτες αξιολόγησης της νευροπροστατευτικής δράσης του Ca-Mg διακόπηκαν πρόωρα λόγω δεδομένων που έδειξαν μειωμένη επάρκεια του Ca-Mg σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.^{17,18}

Σε μια άλλη μελέτη, ασθενείς με mCRC έλαβαν 15 g γλουταμίνης (glutamine) από του στόματος 2 φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 7 συνεχείς ημέρες κάθε 2 εβδομάδες. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν γλουταμίνη είχαν μικρότερη επίπτωση βαθμού 1 ή 2 νευροπάθειας μετά

από δύο θεραπευτικές συνεδρίες.¹⁹ Οι ασθενείς επίσης ανέφεραν μια σημαντικά μικρότερη επίπτωση βαθμού 3 ή 4 νευροπάθειας μετά από 4 ή 6 κύκλους. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι συμπληρώματα γλουταμίνης μπορεί να έχουν μια νευροπροστατευτική επίδραση σε ασθενείς που λαμβάνουν οξαλιπλατίνη. Σημαντικές διαφορές δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στην ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ή στην επιβίωση. Η γλουταμίνη είναι σχετικά οικονομική και μπορεί να βελτιώσει τη θεραπευτική ικανότητα της οξαλιπλατίνης. Ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας όσον αφορά στη χρήση γλουταμίνης για την προκαλούμενη από τη χημειοθεραπευτική χορήγηση οξαλιπλατίνης περιφερική νευροπάθεια είναι σχετικά περιορισμένη, αλλά προτείνει ότι με τη χρήση γλουταμίνης είναι δυνατόν να υπάρχουν λιγότερες ελαττώσεις της δόσης.²⁰

Οξείες ή καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας ως απάντηση στην οξαλιπλατίνη μπορεί να εμφανιστούν σε ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, τα οποία περιλαμβάνουν εξάψεις, υπόταση, δύσπνοια, διάχυτο ερύθημα, κνησμό, πυρετό, οπτικά συμπτώματα, αναφυλαξία και βρογχόσπασμο. Έχει αναφερθεί μια σπάνια αλλά πολύ σοβαρή οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας με σοβαρά συμπτώματα από το αναπνευστικό, η οποία εμφανίζεται 24 ώρες περίπου μετά από την πρώτη και τη δεύτερη έγχυση. Με επίπτωση που κυμαίνεται σε ποσοστό 10–15%, οι οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμβαίνουν πιο συχνά κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από την έγχυση οξαλιπλατίνης.²¹ Καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι γενικά λιγότερο σοβαρές από τις οξείες αντιδράσεις και περιλαμβάνουν ερυθρότητα στις παλάμες και στον κορμό, καθώς και κνησμό, ενώ συχνά εμφανίζονται αιφνίδια και μπορεί να είναι απούσες σε προηγούμενους κύκλους. Στρατηγικές για τη διαχείριση των εν λόγω αντιδράσεων υπερευαισθησίας περιλαμβάνουν προσεγγίσεις απευαισθητοποίησης, όπως χρήση στεροειδών, αντιισταμινικών, επινεφρίνης υποδόρια, και την παράταση του χρόνου έγχυσης του φαρμάκου. Η μη συνέχιση της οξαλιπλατίνης συνιστάται αμέσως μετά την ανάπτυξη ενός οξέος αναφυλακτικού επεισοδίου. Παρ' όλα αυτά, με την ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιισταμινικών η αντίδραση αντιμετωπίζεται τυπικά μέσα σε διάστημα μερικών λεπτών.

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σχέση ανάμεσα στην προεγχειρητική χορήγηση οξαλιπλατίνης και τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στο ήπαρ. Σε μια μικρή αναδρομική μελέτη 153 ασθενών με χειρουργικά εξαιρεθείσες ηπατικές μεταστάσεις, 44 από τα 87 (51%) ηπατικά εξαιρεθέντα δείγματα με προηγούμενη έκθεση στην οξαλιπλατίνη παρατηρήθηκε ότι είχαν κολποειδική διάταξη και

αιμορραγία.²² Περίπου οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς ανέπτυξαν περικοιλιοειδική και φλεβικού εμφράκτου ίνωση, οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις επέμεναν για πολλούς μήνες. Η προκαλούμενη από την οξαλιπλατίνη ηπατοτοξικότητα επιβεβαιώθηκε σε μια μεγαλύτερη αναδρομική ανάλυση 406 ασθενών, 248 από τους οποίους (61,1%) έλαβαν χημειοθεραπεία βασισμένη στην ιρινοτεκάνη ή στην οξαλιπλατίνη για 4 μήνες έναντι 158 (38,9%) που δεν έλαβαν θεραπεία. Η οξαλιπλατίνη είχε ως αποτέλεσμα κοιλιοειδική διάταση, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν ιρινοτεκάνη ήταν πιθανότερο να αναπτύξουν στεατοηπατίτιδα.²³ Οι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα παρατηρήθηκε ότι είχαν αυξημένο κίνδυνο μεταχειρουργικής θνητότητας για ένα διάστημα 90 ημερών. Η ανάπτυξη της κοιλιοειδικής διάτασης σχετίζεται επίσης με τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Εάν το χειρουργείο διεξάγεται με θεραπευτικό σκοπό, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μόνο μέχρι να είναι δυνατή η χειρουργική εκτομή και όχι μέχρι να υπάρξει επιβεβαιωμένη πλήρης ύφεση.

2.3. Ιρινοτεκάνη

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν διάρροια, ναυτία, έμετο, ουδετεροπενία, λευκοπενία και αναιμία. Άλλες λιγότερο συχνές αλλά πολύ γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι χολινοεργικές αντιδράσεις και περιλαμβάνουν γαστρικούς σπασμούς, δακρύρροια, εφίδρωση, σιελόρροια και οπτικές διαταραχές. Στα συμπτώματα αυτά παρατηρείται ύφεση 1–2 ώρες μετά από την έγχυση της ιρινοτεκάνης. Εάν απαιτείται θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί ατροπίνη υποδόρια.²⁴ Η διάρροια ενδέχεται να γίνει ιδιαίτερα ενοχλητική όταν η ιρινοτεκάνη χορηγείται με ενέσιμη 5-FU/LV ή σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη.²⁵ Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης CAIRO²⁶ υποδεικνύουν ότι σχετίζεται με βαθμού 3 ή 4 διάρροια σε <20% των ασθενών.

Χρησιμοποιώντας τα αρχεία 200 συνεχόμενων ασθενών με προχωρημένο CRC σε τρία κέντρα του Καναδά, οι ερευνητές ανέπτυξαν ένα εργαλείο για να προβλέπουν τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής διάρροιας σε ασθενείς που έλαμβαναν FOLFOX ή FOLFIRI σε συνδυασμό με 24ωρη έγχυση 5-FU. Η ανάπτυξη σοβαρής διάρροιας σχετίστηκε με κατάσταση σωματικής ικανότητας ≥ 3 , σοβαρή συννοσηρότητα, διάρροια (οποιοδήποτε βαθμού) κατά την έναρξη της θεραπείας, ολική χολερυθρίνη ≥ 13 mg/L, χειρουργική αφαίρεση πρωτοπαθούς όγκου, πέραν της πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας, θεραπευτικό σχήμα FOLFOX και βαθμού ≥ 2 αναιμία ή έμμεση στον προηγούμενο κύκλο χημειοθεραπείας.²⁷

2.4. Καπεσιταβίνη

Οι τοξικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία διαφέρουν στις διαφορετικές περιοχές του πλανήτη.²⁸ Μια έρευνα από δεδομένα μελετών φάσης III ασθενών που έλαμβαναν θεραπεία με φλουοροπυριμιδίνες για CRC, είτε ως επικουρική είτε σε μεταστατική νόσο, έδειξαν ότι οι συχνότητες βαθμού 3 ή 4 τοξικών αντιδράσεων σε ασθενείς από τις ΗΠΑ ήταν υψηλότερες από οπουδήποτε αλλού στον κόσμο, περιλαμβανομένης της Ασίας. Συνεπώς, περισσότερες μειώσεις δοσολογίας και διακοπές συνέβησαν στις ΗΠΑ. Η μειωμένη ικανότητα των ασθενών στις ΗΠΑ να ανεχθούν την καπεσιταβίνη, ειδικά στη σταθερή δόση των 1.250 mg/m², ενδεχομένως να οφείλεται στην ενισχυμένη σε φυλλικό οξύ αμερικανική δίαιτα, με αποτέλεσμα στην Αμερική η καπεσιταβίνη να χρησιμοποιείται ευρέως σε μειωμένη δόση 1.000 mg/m².

Η καπεσιταβίνη ως μονοθεραπεία έχει ένα καλό προφίλ ασφάλειας συγκρινόμενη με την 5-FU/LV, τόσο στην επικουρική όσο και στις άλλες γραμμές θεραπειών. Οι τοξικές αντιδράσεις περιλαμβάνουν βλεννογονίτιδα, σύνδρομο χεριών-ποδιών και διάρροια. Το σύνδρομο χεριών-ποδιών αντιμετωπίζεται με μη βασισμένα στην αλκοόλη μαλακτικά. Ο καρδιακός αγγειόσπασμος είναι μια σπάνια τοξική αντίδραση των φλουοροπυριμιδινών, η οποία έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Αποτελεί πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς να καθορίσουν τον καλύτερο τρόπο δράσης, καθώς τα δεδομένα δείχνουν ότι οι β-ανταγωνιστές και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου δεν αποτρέπουν τη συγκεκριμένη τοξική αντίδραση. Σημειώνεται ότι αυτές οι τοξικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε μια κλινική δοκιμή φάσης III της Mayo Clinic, η οποία συνέκρινε την καπεσιταβίνη με την ενέσιμη χορήγηση 5-FU.²⁹

Είναι πολύ σημαντικό να υπολογίζεται η κάθαρση της κρεατινίνης (CrCl) σε όλους τους ασθενείς. Μειωμένος ρυθμός CrCl μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών· μείωση κατά 25% στη δόση της καπεσιταβίνης απαιτείται εάν η CrCl είναι 30–50 mL/min, ενώ το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε CrCl <30 mL/min. Η καπεσιταβίνη μπορεί να έχει πολύ σημαντικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με τη βαρφαρίνη και τη φαινοτοΐνη, οφειλόμενες σε πιθανές αλληλεπιδράσεις στο κυτόχρωμα CYP3A4. Συνεπώς, απαιτείται αυστηρή παρακολούθηση των επιπέδων των συγκεκριμένων φαρμάκων.

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι σχετιζόμενες με τη χημειοθεραπεία τοξικότητες μπορεί να είναι δοσοπεριοριστικές και να επηρεάζουν

τελικά το χρονοδιάγραμμα χορήγησης των φαρμάκων. Η ποιότητα ζωής των ασθενών μπορεί να επηρεαστεί σοβαρά, προκαλώντας πιθανότατα συχνές διακοπές ή ακόμη και την παύση της θεραπείας. Οι στρατηγικές για τη διαχείριση της τοξικότητας μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τις διακοπές ή την παύση της θεραπείας και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συνεχίζουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες όσο το δυνατόν πιο φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρ' όλο που οι επιπτώσεις της νόσου μπορεί να είναι σωματικά και ψυχικά σοβαρές.

Επί πλέον, κλινικές δοκιμές που θα μελετούν παράλληλα και θέματα σχετικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών είναι απαραίτητες για να διερευνήσουν την έκταση του προβλήματος και τελικά να ενθαρρύνουν την κατάλληλη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι επιβεβλημένο αυτές οι έρευνες να λαμβάνουν υπ' όψη τα στοιχεία

που αναφέρονται από τους ασθενείς. Είναι γνωστό ότι οι τοξικότητες των φαρμάκων εξαρτώνται και από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι έως ένα βαθμό αναμενόμενες και οι στρατηγικές αντιμετώπισης μπορούν να ενσωματωθούν στο γενικότερο θεραπευτικό πλάνο και να ελέγχονται από έναν άγρυπνο ιατρό και έναν καλά ενημερωμένο ασθενή.

Τέλος, η συνεχής έρευνα νέων προγνωστικών και προβλεπτικών δεικτών θα συμβάλει στην ταυτοποίηση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου που θα μπορούσαν να ανταποκριθούν σε μια συγκεκριμένη θεραπεία. Η αναγνώριση λοιπόν νέων προβλεπτικών δεικτών (predictive markers) για την αποτελεσματικότητα των θεραπειών μπορεί να ελαχιστοποιήσει την έκθεση των ασθενών σε διάφορες θεραπείες και συνεπώς να μειώσει τον κίνδυνο πιθανής τοξικότητας.

ABSTRACT

Colorectal cancer: Adverse effects of antineoplastic treatment

N. TSOUKALAS,¹ A. PAPAKOSTIDI,² M. TOLIA²

¹"Aghios Savvas" Anticancer Hospital, Athens, ²"Alexandra" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(3):319–324

Colorectal cancer is a serious public health problem and one of the major causes of death from neoplastic disease. Currently, four antineoplastic-chemotherapy agents (5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan and capecitabine) have been approved for the treatment of this disease. These agents have enhanced the efficacy of treatment and increased the survival of patients with colorectal cancer. Although their clinical results are good, these forms of treatment have also caused a range of adverse effects, some of which may be severe. The toxicity of these agents may be dose-limited and can affect the overall treatment plan. Procedures for the management of the toxic effects of the chemotherapeutic agents are related to both the prevention and the early recognition and treatment of specific adverse events. Relevant guidelines should be included in the general treatment plan and their use would lead to a reduction of treatment breaks or cessation, and also to improvement of the quality of life of the patients. Finally, the discovery of new predictive markers of the efficacy of the various different forms of treatment could reduce the administration of a specific agent to patients in whom it probably would be of no benefit. Consequently, the approach of personalized treatment in colorectal cancer could substantially reduce the risk of possible excess toxicity.

Key words: Adverse events, Capecitabine, Colorectal cancer, 5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin

Βιβλιογραφία

- MAYER RJ. Moving beyond fluorouracil for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000, 343:963–964
- POON MA, O'CONNELL MJ, MOERTEL CG, WIEAND HS, CULLINAN SA, EVERSON LK ET AL. Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989, 7:1407–1418
- ANONYMOUS. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group in Cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16:301–308
- HANSEN RM, RYAN L, ANDERSON T, KRZYWDA B, QUEBBEMAN E, BENSON A 3rd ET AL. Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal can-

- cer. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88:668–674
5. SALTZ LB, COX JV, BLANKE C, ROSEN LS, FEHRENBACHER L, MOORE MJ ET AL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343:905–914
 6. COLUCCI G, GEBBIA V, PAOLETTI G, GIULIANI F, CARUSO M, GEBBIA N ET AL. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A multicenter study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005, 23:4866–4875
 7. HOCHSTER HS, HART LL, RAMANATHAN RK, CHILDS BH, HAINSWORTH JD, COHN AL ET AL. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008, 26:3523–3529
 8. FUCHS CS, MARSHALL J, MITCHELL E, WIERZBICKI R, GANJU V, JEFFERY M ET AL. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007, 25:4779–4786
 9. VAN KUILENBURG AB, KLUMPEN HJ, WESTERMANN AM, ZOETEKOUW L, VAN LENTHE H, BAKKER PJ ET AL. Increased dihydropyrimidine dehydrogenase activity associated with mild toxicity in patients treated with 5-fluorouracil and leucovorin. *Eur J Cancer* 2007, 43:459–465
 10. BINDER A, STENGEL M, MAAG R, WASNER G, SCHOCH R, MOOSIG F ET AL. Pain in oxaliplatin-induced neuropathy – sensitisation in the peripheral and central nociceptive system. *Eur J Cancer* 2007, 43:2658–2663
 11. LEONARD GD, WRIGHT MA, QUINN MG, FIORAVANTI S, HAROLD N, SCHULER B ET AL. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2005, 5:116
 12. ANDRÉ T, BONI C, NAVARRO M, TABERNERO J, HICKISH T, TOPHAM C ET AL. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009, 27:3109–3116
 13. KUEBLER JP, WIEAND HS, O'CONNELL MJ, SMITH RE, COLANGELO LH, YOTHERS G ET AL. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007, 25:2198–2204
 14. KUEBLER JP, COLANGELO L, O'CONNELL MJ, SMITH RE, YOTHERS G, BEGOVIC M ET AL. Severe enteropathy among patients with stage II/III colon cancer treated on a randomized trial of bolus 5-fluorouracil/leucovorin plus or minus oxaliplatin: A prospective analysis. *Cancer* 2007, 110:1945–1950
 15. ARGYRIOU AA, POLYCHRONOPOULOS P, ICONOMOU G, CHRONI E, KALOFONOS HP. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev* 2008, 34:368–377
 16. GAMELIN L, BOISDRON-CELLE M, DELVA R, GUÉRIN-MEYER V, IFRAH N, MOREL A ET AL. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: A retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004, 10:4055–4061
 17. GROTHEY A, NIKCEVICH DA, SLOAN JA, KUGLER JW, SILBERSTEIN PT, DENTCHEV T ET AL. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 2011, 29:421–427
 18. GROTHEY A, HART LL, ROWLAND KM, ANSARI RH, ALBERTS SR, CHOWHAN NM ET AL. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONCEPT trial. ASCO Annual Meeting 2008. *J Clin Oncol* 2008, 26(Suppl):abstract 4010
 19. WANG WS, LIN JK, LIN TC, CHEN WS, JIANG JK, WANG HS ET AL. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist* 2007, 12:312–319
 20. AMARA S. Oral glutamine for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 2008, 42:1481–1485
 21. GOWDA A, GOEL R, BERDZIK J, LEICHMAN CG, JAVLE M. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: Incidence and management. *Oncology (Williston Park)* 2004, 18:1671–1675
 22. RUBBIA-BRANDT L, AUDARD V, SARTORETTI P, ROTH AD, BREZAUZ C, LE CHARPENTIER M ET AL. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004, 15:460–466
 23. VAUTHEY JN, PAWLIK TM, RIBERO D, WU TT, ZORZI D, HOFF PM ET AL. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006, 24:2065–2072
 24. GANDIA D, ABIGERGES D, ARMAND JP, CHABOT G, DA COSTA L, DE FORNI M ET AL. CPT-11-induced cholinergic effects in cancer patients. *J Clin Oncol* 1993, 11:196–197
 25. SARGENT DJ, NIEDZWIECKI D, O'CONNELL MJ, SCHILSKY RL. Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001, 345:144–145
 26. KOOPMAN M, ANTONINI NF, DOUMA J, WALSH J, HONKOOP AH, ERDKAMP FL ET AL. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 370:135–142
 27. DRANITSARIS G, SHAH A, SPIROVSKI B, VINCENT M. Severe diarrhea in patients with advanced-stage colorectal cancer receiving FOLFOX or FOLFIRI chemotherapy: The development of a risk prediction tool. *Clin Colorectal Cancer* 2007, 6:367–373
 28. HALLER DG, CASSIDY J, CLARKE SJ, CUNNINGHAM D, VAN CUTSEM E, HOFF PM ET AL. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2008, 26:2118–2123
 29. TWELVES C, WONG A, NOWACKI MP, ABT M, BURRIS H 3rd, CARRATO A ET AL. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005, 352:2696–2704
- Corresponding author:*
- N. Tsoukalas, 10–12 N. Gennimata street, GR-115 24 Athens, Greece
e-mail: tsoukn@yahoo.gr