



PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI DELLE TERAPIE MEDICHE PER IL CANCRO DEL COLON-RETTO: CONSIGLI UTILI PER I PAZIENTI

A cura del **Dr Vincenzo Ricci** (medico-chirurgo specialista in oncologia) e della **D.ssa Teresa Fabozzi** (medico-chirurgo specialista in oncologia)

La terapia medica del carcinoma del colon-retto consiste nell'infusione di farmaci chemioterapici tradizionali con l'aggiunta, in alcuni casi, di nuovi farmaci biologici definiti "a bersaglio molecolare". La chemioterapia può causare effetti collaterali la cui entità può variare da caso a caso ed in base al tipo di farmaco. I chemioterapici maggiormente impiegati nella terapia del cancro del colon-retto sono: l'oxaliplatino, l'irinotecan, il 5-fluorouracile e la capecitabina (questi ultimi due farmaci definiti fluoropirimidine). Invece i principali farmaci a bersaglio molecolare di comune impiego nella pratica clinica sono rappresentati da: bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept, regorafenib. È importante sottolineare che molti degli effetti collaterali sono transitori, regredendo spontaneamente nei giorni successivi alla somministrazione o alla sospensione del trattamento. Spesso i pazienti accusano notevole stanchezza durante la chemioterapia. La **stanchezza cronica** (definita anche *fatigue*) è soprattutto secondaria all'insorgenza di uno stato anemico, cioè una riduzione dei livelli di emoglobina all'interno dei globuli rossi, che può persistere per un certo tempo anche dopo la conclusione del trattamento.¹ Questo stato può essere una conseguenza dei farmaci oppure una reazione dell'organismo alla malattia. È bene dosare le forze non solo sul lavoro, ma anche nella vita familiare, e riposare molto. Utile anche l'assunzione di integratori a base di ferro. La chemioterapia può ridurre il numero di cellule staminali, contenute nel midollo osseo, le quali danno origine a tre diversi tipi di cellule ematiche (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine). Quando il livello dei globuli bianchi diminuisce, vi è un maggior rischio di contrarre **infezioni** in quanto il sistema di naturale difesa dell'organismo si indebolisce nei confronti di possibili agenti batterici. Se la temperatura sale oltre 38° C, magari associata ad improvviso malessere, si consiglia di contattare immediatamente il medico curante o l'ospedale di riferimento. Se gli emocromi di controllo rilevano un basso livello dei globuli bianchi, si può intervenire tempestivamente con antibiotici, che nelle forme più gravi si somministrano per endovena, a volte anche in ospedale. La produzione di globuli bianchi può essere stimolata attraverso la somministrazione di particolari proteine definatefattori di crescita (G-CSF o GM-CSF). La somministrazione, in tempi programmati, dei fattori di crescita durante la chemioterapia consente di stimolare il midollo osseo a produrre più globuli bianchi e anche di ridurre il rischio di infezioni. In questi casi è importante informare l'oncologo o il medico curante se la temperatura sale oltre 38° C, in quanto potrebbe essere necessario instaurare una terapia antibiotica. Se il livello di emoglobina nel sangue è basso, si avvertono stanchezza e sonnolenza, e talvolta anche dispnea e tachicardia. Questi sono i sintomi dell'**anemia**, a volte associata alla comparsa anche di capogiri, vertigini, dolori muscolari e articolari. Se il livello dell'emoglobina è troppo basso, si può intervenire anche mediante trasfusioni di sangue, con conseguente recupero di energie, scomparsa della stanchezza e della dispnea. Un aumento dei globuli rossi può essere ottenuto anche attraverso la stimolazione del midollo osseo con la somministrazione sottocutanea di eritropoietina. Quando il livello di piastrine è basso, possono comparire lividi ed **emorragie** nasali, e talvolta perdite di sangue abbondanti anche in seguito a tagli di lieve entità. In presenza di emorragia o lividi non provocati, è importante informare immediatamente il medico curante, in quanto potrebbe essere necessaria una trasfusione di piastrine per ripristinare la normale coagulazione del

sangue. In tali casi è pertanto preferibile fare attenzione per evitare di ferirsi. **Nausea e vomito** sono frequentemente associati alla somministrazione di alcuni chemioterapici. Tuttavia questi sintomi possono essere controllati con facilità grazie alla disponibilità di alcuni farmaci molto efficaci, gli antiemetici.² A seconda del tipo di farmaci, la nausea può insorgere anche alcune ore dopo la somministrazione dei farmaci e, in casi sporadici, può protrarsi per diverso tempo. Se è frequente, spesso gli antiemetici sono somministrati per via endovenosa o in compresse contestualmente alla seduta terapeutica. Se la nausea non è frequente, sono forniti antiemetici in compresse da prendere in caso di necessità. Anche il cortisone e suoi derivati possono ridurre o prevenire la nausea ed il vomito. Alcuni pazienti accusano la nausea prima della chemioterapia (definita anticipatoria). In questi casi gli ansiolitici sono i farmaci più indicati. È consigliabile l'assunzione di pasti leggeri alcune ore prima della seduta di trattamento e di non mangiare nulla immediatamente prima della chemioterapia. Alcuni chemioterapici possono inoltre ridurre l'appetito (**anoressia**).³ I derivati dell'ormone progesterone, in particolare il megestrolo acetato, possono aiutare a combattere l'inappetenza. Quasi tutti i chemioterapici nella cura del colon-retto (in particolar modo l'irinotecan e le fluoropirimidine) possono avere effetti sulle cellule che costituiscono il rivestimento dell'apparato digerente, causando **diarrea** per qualche giorno. Pertanto si consiglia di ridurre il consumo di fibre evitando cereali, verdura e frutta crude, di bere molto (fino a 2 litri al giorno), evitare alcool e caffè, limitare il consumo di latte e derivati, preferire cibi leggeri evitando l'assunzione di cibi grassi. Nella maggior parte dei casi si consiglia di assumere fermenti lattici. Se la diarrea persiste è opportuno consultare il medico, che potrà prescrivere farmaci appositi.⁴ In casi rari, i chemioterapici (o i farmaci somministrati per controllare gli effetti collaterali, come la nausea, oppure alcuni antidolorifici) possono causare **stitichezza**. Si consiglia pertanto, in caso di modificazioni dell'attività intestinale, di parlarne con l'oncologo, che potrà indirizzare il paziente ad un medico nutrizionista. Sarebbe opportuno aumentare il consumo di fibre attraverso l'uso di cereali, frutta e verdura crude ed in generale bere molti liquidi. Utile anche un'attività fisica moderata. I chemioterapici possono infiammare il cavo orale (**stomatite**), ed a volte, generare anche delle piccole ulcere (**afte**) che si manifestano alcuni giorni dopo la terapia. Utile bere almeno 1,5 litri di liquidi al giorno ed informare il medico curante se si nota la comparsa di ulcere, giacché potrebbe essere necessario un trattamento farmacologico per prevenire o risolvere un'eventuale infezione del cavo orale.⁵ La chemioterapia può modificare il gusto durante l'assunzione di alimenti (sintomo definito **disgeusia**). Anche in questo caso l'effetto è temporaneo e il senso del gusto torna normale alla conclusione del trattamento. L'**alopecia** (la caduta dei capelli) è uno degli effetti collaterali più noti e più temuti di alcuni chemioterapici (in particolar modo l'irinotecan). Se i capelli cadono, l'entità del fenomeno dipende dal tipo di farmaco o dalla combinazione di farmaci usata, dal dosaggio e dalla reazione individuale al trattamento. I capelli iniziano a cadere di solito nell'arco di alcune settimane dall'inizio del trattamento, ma in casi molto rari ciò può accadere anche dopo qualche giorno. Il fenomeno, comunque reversibile alla sospensione del trattamento, può interessare anche i peli delle ascelle, la peluria del corpo e del pube, ciglia e sopracciglia. Alcuni farmaci chemioterapici possono avere **effetti sulla cute**, che cambia leggermente colore e tende a disidratarsi. Si consiglia di adottare degli accorgimenti in caso di esposizione solare, proteggendo le zone esposte con creme ad alto fattore protettivo onde evitare scottature.

Alcuni chemioterapici possono avere ripercussioni sul sistema nervoso periferico con conseguente **alterazione della sensibilità** a carico delle mani e dei piedi. L'oxaliplatino può causare un intorpidimento o formicolio a mani e piedi. Questo sintomo, che prende il nome di neuropatia periferica, è causato dall'azione tossica dell'oxaliplatino sul tessuto nervoso, ed è solitamente correlato con l'esposizione al freddo. Si manifesta di solito in forma lieve, ma può peggiorare con la prosecuzione della terapia. La situazione tende a migliorare gradualmente fino a normalizzarsi nel giro di qualche mese dopo la conclusione del trattamento, ma in alcune persone il danno diventa cronico e non regredisce. In caso di persistenza o peggioramento si consiglia di informare l'oncologo curante, che può decidere di modificare il trattamento. In rari casi si può percepire un rumore continuo (tinnito), che può risultare molto fastidioso. Alla minima **modificazione dell'udito** è necessario informare l'oncologo. L'oxaliplatino può causare inoltre uno **spasmo laringeo**, riducendo la sensibilità della zona intorno alla laringe e determinando difficoltà alla deglutizione e gravi problemi respiratori che possono provocare ansia. Si tratta comunque di un effetto collaterale transitorio. Il sintomo può essere scatenato dal freddo ed è consigliabile evitare bevande ghiacciate e cibi freddi per alcuni giorni dopo il trattamento.⁶ L'oxaliplatino, come qualsiasi altro farmaco,

può provocare **reazioni allergiche**, come lo sviluppo di un'eruzione cutanea accompagnata da prurito, rialzo termico, brividi, rossore localizzato al volto, senso di vertigini, cefalea e mancanza di respiro. Questi disturbi possono venire in forma lieve o in forma severa, e in questo caso richiedono un trattamento appropriato. Alcuni chemioterapici, come la **capecitabina**, possono compromettere la funzionalità renale. Questa viene monitorata mediante analisi del sangue che si eseguono prima di ogni ciclo di chemioterapia. La capecitabina può causare una caratteristica "sindrome mano-piede". E' anche nota come **eritrodisestesia palmo-plantare (PPE)** ed è una particolare condizione che si verifica dopo l'assunzione di determinati farmaci chemioterapici (più frequentemente capecitabina, fluorouracile e doxorubicina). È caratterizzata, all'esordio, da una sensazione di formicolio e bruciore al palmo delle mani e, meno frequentemente, alla pianta dei piedi seguiti, nel giro di pochi giorni, da eritema e gonfiore intensi. Successivamente, dopo uno o due giorni, compaiono vescicole o bolle e ulcerazioni, più frequenti sulle aree sottoposte a pressione, spesso accompagnati da forti dolori; si può anche arrivare alla perdita delle unghie. La desquamazione e l'intenso eritema rendono le aree colpite simili a ustioni superficiali di secondo grado. Alla sospensione della chemioterapia, il quadro si risolve nell'arco di 1-2 settimane senza complicanze permanenti. Si consiglia di applicare a mani e i piedi lozioni o pomate che contengono grassi (urea 20%), evitare temperature estreme (freddo e calore), evitare forti e ripetute pressioni e sfregamenti sui palmi delle mani e dei piedi (guanti e scarpe strette). In alcuni casi la piridossina (vitamina B6) può rappresentare una terapia efficace contro la sindrome mano-piede.⁷

Da non sottovalutare anche un possibile danno cardiaco (**tossicità cardiovascolare**) del 5-fluorouracile (frequenza di 0-20%) e della capecitabina (frequenza di 3-35%). I sintomi più comuni sono rappresentati da comparsa di dolore toracico, palpitazioni, difficoltà respiratoria (dispnea), e calo pressorio (ipotensione arteriosa). Sono invece decisamente rari (0.2% dei casi) eventi clinici gravi come l'infarto del miocardio, lo shock cardiogeno e l'arresto cardiaco. Pertanto è diventata una comune prassi medica il monitoraggio della funzionalità cardiaca prima e durante un trattamento chemioterapico a rischio cardiotossicità.⁸

La terapia a bersaglio molecolare, o *target therapy*, è una terapia mirata: ciò significa che la sua azione è specifica soltantoverso il 'bersaglio' contro cui è diretta e che è presente sulle cellule tumorali. Il bersaglio può essere un recettore presente sulla superficie o all'interno della cellula neoplastica oppure una molecola circolante nel sangue. Questi bersagli sono fondamentali per la crescita della cellula, e se bloccati, non possono più svolgere la loro azione. Di conseguenza, essendo colpite prevalentemente le cellule tumorali, sono più limitati gli effetti collaterali negativi ed indesiderati della chemioterapia, con un notevole miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da tumore. Tuttavia questa categoria di farmaci 'intelligenti' non risultano privi di effetti collaterali: possono comparire infatti reazioni di tipo allergico, manifestazioni cutanee ed altro tipo, anche se, in linea di massima, il trattamento è meglio tollerato. Occorre, tuttavia, precisare che la comparsa degli effetti collaterali spesso dipende dal dosaggio terapeutico. Gli effetti collaterali delle terapie a bersaglio molecolare sono sicuramente diversi rispetto a quelli della chemioterapia, ma non sempre ciò garantisce una migliore qualità di vita. Appartengono alla classe delle terapie a bersaglio molecolare gli anticorpi monoclonali. In generale questi farmaci somministrati da soli sono poco efficaci e devono essere combinati con la chemioterapia.

L'associazione degli **anticorpi monoclonali** alla chemioterapia ha consentito di ottenere risultati significativamente migliori rispetto alla sola chemioterapia. Uno dei trattamenti personalizzati nel carcinoma del colon-retto prevede l'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti contro il recettore del fattore di crescita epidermoidale (EGFR), che a sua volta blocca la via intracellulare del gene RAS, responsabile di numerosi processi di proliferazione e metastatizzazione del tumore. Gli anticorpi monoclonali che si sono dimostrati efficaci nei pazienti con gene RAS normale (non mutato) sono cetuximab (Erbix®) e panitumumab (Vectibix®). Gli anticorpi monoclonali possono causare alcuni effetti collaterali, tra cui eruzioni cutanee (**rash follicolare acneiforme** che si presenta con pustole o papule), talvolta associate a prurito, da leggere a moderate che assomigliano ad acne e spesso coinvolgono il viso e la parte superiore del torace, ma possono interessare qualsiasi zona del corpo. Sono possibili manifestazioni a livello cutaneo quali pelle secca, screpolature sulle mani e sui piedi, infiammazione e infezioni alla base delle unghie, diarrea, eccessiva crescita delle ciglia e dei capelli, bocca secca, labbra screpolate, secchezza ed arrossamento degli occhi, lacrimazione. Si può avere inoltre una diminuzione dei livelli di magnesio nel

sangue (**ipomagnesiemia**). Tutti questi effetti collaterali sono reversibili ed esistono dei farmaci in grado di prevenire, ridurre o eliminarne completamente la comparsa.

La strategia per una gestione efficace è il trattamento precoce. I pazienti dovrebbero informare gli operatori sanitari al primo segno di rash così da poter immediatamente iniziare il trattamento.

Nel corso della terapia con anti-EGFR i pazienti dovrebbero essere istruiti ad idratare le zone più secche del corpo due volte al giorno utilizzando emollienti senza alcool, per prevenire o alleviare l'eccessiva secchezza della pelle evitando l'utilizzo di pomate grasse che, date le loro proprietà occlusive, possono facilitare lo sviluppo di rash occludendo il follicolo. Si consiglia l'utilizzo profilattico di una crema contenente urea e vitamina K1 0,1%, applicata due volte al giorno sul viso dalla prima infusione di terapia. Il trattamento appropriato per il rash di grado moderato/severo (grado 2 e 3) prevede l'assunzione di antibiotici per via orale, come minociclina e doxiciclina.⁹

Un altro anticorpo monoclonale che si è dimostrato efficace nel trattamento del cancro del colon-retto è il bevacizumab (Avastin®), che appartiene alla classe degli inibitori dell'angiogenesi (definiti anti-angiogenetici). Questi farmaci interferiscono con lo sviluppo dei vasi sanguigni che forniscono ossigeno e sostanze nutritive alle cellule tumorali, impedendone in tal modo la crescita. Essi, inoltre, bloccano un altro recettore presente sulla cellula neoplastica, il cosiddetto fattore di crescita vascolare-endoteliale (VEGF). Al momento non esistono indagini che consentano di prevedere la risposta al trattamento.

Altri farmaci anti-angiogenetici sono : ramucirumab (Cyramza®) e ziv-aflibercept (Zaltrap®).

I principali effetti indesiderati degli anti-angiogenetici sono rappresentati da un **incremento della pressione arteriosa** nel sangue, dalla perdita di proteine nelle urine (**proteinuria**), dal rischio di **sanguinamento** e dalla comparsa di trombi nel sangue (**fenomeni trombo-embolici**). Questi ultimi due eventi, tuttavia, non sono particolarmente frequenti. E' rara la possibilità di una perforazione intestinale. Si consiglia pertanto di monitorare la pressione arteriosa durante il trattamento con questi farmaci e segnalare all'oncologo eventuali episodi di sanguinamento.¹⁰ Un altro farmaco a bersaglio molecolare usato nelle forme avanzate del tumore del colon è il regorafenib (Stivarga®). Questo farmaco è una piccola molecola, disponibile per via orale in compresse, in grado di inibire diverse proteine (tra cui VEGF), indispensabili per la sopravvivenza delle cellule tumorali, rallentando così la crescita e la progressione tumorale. E' possibile, durante il trattamento con regorafenib, la comparsa di diarrea, anemia, ipertensione arteriosa ed eruzioni cutanee.¹¹

Un'ulteriore terapia medica di comune impiego è il tipiracil/trifluridina (Lonsurf®) che viene usato come trattamento di terza o quarta linea dopo che la chemioterapia e le terapie mirate hanno fallito. Questo farmaco contiene due principi attivi: trifluridina e tipiracil. Nell'organismo, la trifluridina viene convertita in una forma attiva che è incorporata direttamente nel DNA. Di conseguenza, la trifluridina interferisce con la funzione del DNA e impedisce alle cellule di dividersi e moltiplicarsi.

La conversione della trifluridina nella sua forma attiva avviene più rapidamente nelle cellule tumorali che in quelle sane; per tale motivo, nelle cellule tumorali si hanno livelli maggiori della forma attiva del medicinale e un'azione più prolungata. Ciò riduce la crescita delle cellule tumorali, influenzando invece solo lievemente su quelle sane.

Gli effetti indesiderati più comuni di Lonsurf sono **neutropenia** (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi che contrastano l'infezione), stanchezza ed anemia (bassi livelli di emoglobina e riduzione dei globuli rossi). Gli effetti indesiderati più gravi sono soppressione del midollo osseo (una condizione in cui il midollo osseo produce cellule del sangue in quantità inferiore alla norma) ed effetti intestinali (diarrea e malessere).¹²

BIBLIOGRAFIA

1. Koornstra RH, Peters M, Donofrio S, van denBorne B, de Jong FA. Management of fatigue in patients with cancer -- a practical overview. *Cancer Treat Rev.* 2014 Jul;40(6):791-9.
2. Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. *Eur J Pharmacol.* 2014 Jan 5;722:197-202.
3. Santarpia L, Contaldo F, and Pasanisi F Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011 Mar; 2(1): 27–35
4. Maroun JA, Anthony LB, N. Blais N et al Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea *Curr Oncol.* 2007 Feb; 14(1): 13–20.
5. Preeti L, Magesh KT, Rajkumar K et al Recurrent aphthous stomatitis *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011 Sep-Dec; 15(3): 252–256.
6. M Wasif Saif and Reardon J Management of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy *Ther Clin Risk Manag.* 2005 Dec; 1(4): 249–258.
7. Law A, Dyson S, Anthony D. An exploratory study to identify risk factors for the development of capecitabine-induced palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) *J Adv Nurs.* 2015 Aug;71(8):1825-32
8. Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, Yang EH. Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Curr Oncol Rep.* 2016 Jun;18(6):35.
9. Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related skin rash: an up-to-date meta-analysis of 25 randomized controlled trials. *J Chemother.* 2014 Dec;26(6):359-68.
10. DesGuetz G, Uzzan B, Chouahnia K, Morère JF. Cardiovascular toxicity of anti-angiogenic drugs. *Target Oncol.* 2011 Dec;6(4):197-202
11. Chan SL, Ma BB. An update on the safety and efficacy of regorafenib in the treatment of solid cancers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Nov;10(11):1607-14
12. Mayer RJ, Va Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1909-1919