- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.76.43 Sat, 20 Apr 2024, 15:02:38



# Focus sui congressi ASCO (Chicago) e MASCC (Atene) 2011

*Fausto Roila*
*SC di Oncologia Medica*
*Azienda Ospedaliera di Terni*

## DOLORE

Denosumab è un anticorpo monoclonale anti-RANKL che, in tre studi controllati aventi un identico disegno, era risultato superiore all'acido zoledronico nel prevenire o ritardare il tempo al primo evento scheletrico in pazienti con metastasi ossee da differenti neoplasie. Un'analisi integrata dei tre studi, che hanno arruolato complessivamente 5723 pazienti, ha valutato l'impatto del denosumab, 120 mg sottocute, rispetto ad acido zoledronico, 4 mg ev, sul dolore da metastasi ossee[1]. Complessivamente il tempo al miglioramento del dolore era simile nei due gruppi (86 versus 85 giorni). Nei pazienti senza dolore o con dolore lieve prima della terapia il denosumab ritardava significativamente il tempo alla progressione a dolore moderato-severo (da 143 a 198 giorni) e una minore percentuale di pazienti trattati con denosumab riferivano dolore moderato-severo durante l'intera durata dello studio. In tutti i pazienti trattati con denosumab era stata riscontrata una minore necessità di passare da un analgesico minore ad un oppioide per il controllo del dolore.

La ketamina per via sottocutanea è stata utilizzata per il trattamento del dolore non controllato dai soli oppioidi. Le evidenze a supporto di questa indicazione sono comunque modeste. Uno studio doppio cieco controllato ha valutato l'aggiunta della ketamina all'oppioide, la cui dose era rimasta immodificata nelle ultime 48 ore[2]. La dose titolata di ketamina utilizzata variava da 100 a 500 mg sottocute die. Nei 185 pazienti non erano state evidenziate differenze significative tra ketamina e placebo. Inoltre, una risposta (una riduzione in media superiore o uguale a 2 punti del Brief Pain Inventory) era stata riscontrata anche nel 28% dei pazienti sottoposti a placebo.

La pregabalina è efficace nel trattamento del dolore neuropatico ma la sua efficacia non è stata adeguatamente verificata nei pazienti neoplastici. È stato pertanto eseguito uno studio doppio cieco che ha confrontato la pregabalina versus placebo, ambedue somministrati per 14 giorni, in 120 pazienti con dolore neuropatico parzialmente controllato dagli oppioidi[3]. La pregabalina titolata (dosi di 150-600 mg die) veniva aggiunta a dosi immodificate di oppioidi. La differenza mediana nell'intensità del dolore durante l'intero periodo dello studio era risultata significativamente inferiore con la pregabalina rispetto al placebo (1,6 versus 0,5). Anche il punteggio della disestesia era stato significativamente ridotto dalla pregabalina. Però, una percentuale elevata di pazienti (25-30%) non ha completato lo studio e solo in 6 pazienti la causa era la presenza di eventi avversi.

Sempre nel controllo del dolore neuropatico uno studio di fase II ha valutato due diverse strategie: ossicodone a dosi fisse più pregabalina a dosi crescenti o pregabalina a dosi fisse più ossicodone a dosi crescenti[4]. Sono stati arruolati nello studio 75 pazienti. Il controllo del dolore nei due bracci dello studio era risultato del 76% con dosi crescenti di pregabalina e 64% con dosi crescenti di ossicodone. Il trattamento con dosi crescenti di pregabalina si era dimostrato più efficace anche a parità di alcuni fattori prognostici quali il sesso e il dolore basale ed inoltre aveva determinato una minore incidenza di effetti collaterali quali stipsi, sonnolenza, nausea e confusione.

## NAUSEA E VOMITO

Forse la principale finalità della terapia antiemetica è attualmente il controllo della nausea ritardata. Sull'argomento è stato presentato all'ASCO 2011 un lavoro accettato per comunicazione orale[5]. La discussione dei suoi risultati è stata curata da Enzo Ballatori ed appare in un'altra sezione di questo stesso numero della rivista.

Uno studio osservazionale, eseguito in 52 centri di 8 nazioni europee, ha valutato l'appropriatezza e l'efficacia della profilassi antiemetica in 991 pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia di moderato-forte potenziale emetogeno[6]. Complessivamente una profilassi fatta in accordo con le raccomandazioni del MASCC del 2006 era stata praticata solo nel 28,8% dei pazienti (10,7% di quelli sottoposti a chemioterapia fortemente emetogena, 28,7% delle donne con neoplasia della mammella sottoposte a AC/EC e 39,3% dei pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena). La risposta completa (no vomito e non terapia di salvataggio) era risultata significativamente superiore nei pazienti che ricevevano una profilassi appropriata (60,0% versus 50,7%). Si tratta di uno studio importante soprattutto perché sottolinea ancora una volta la scarsa attenzione degli oncologi alla terapia di supporto dei pazienti neoplastici.

La profilassi dell'emesi in pazienti sottoposti a chemio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.76.43 Sat, 20 Apr 2024, 15:02:38



terapia con cisplatino per più giorni consecutivi, regime eseguito specie in pazienti con carcinoma del testicolo, è uno dei problemi irrisolti della terapia antiemetica. Infatti, in tali pazienti nonostante l'uso di un 5-HT3 antagonista più desametasone molti pazienti presentano nausea e vomito acuto e ritardato. In questo sottogruppo di pazienti l'uso degli antagonisti dei recettori NK1 non è stato finora valutato. Uno studio randomizzato, doppio cieco con crossover, ha arruolato 68 pazienti: tutti ricevevano un 5-HT3 antagonista per 5 giorni e desametasone 20 mg i primi 2 giorni[7]. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere aprepitant 125 il giorno 3 e 80 mg dal giorno 4 al giorno 7 più desametasone 4 mg os due volte die nei giorni 6-8 oppure placebo più desametasone 8 mg due volte die i giorni 6-7 e 4 mg due volte die il giorno 8. Una risposta completa (assenza di vomito e mancato ricorso alla terapia di salvataggio) è stata ottenuta nel 47% dei pazienti trattati con aprepitant rispetto al 19% di quelli trattati con placebo. La preferenza era altresì superiore con l'aprepitant (38 versus 11 pazienti). Sempre in pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino per 5 giorni consecutivi è stato presentato uno studio di fase II in 50 pazienti trattati con un 5-HT3 antagonista per tutti i 5 giorni, desametasone 8 mg giorni 1-8 e aprepitant 125 mg giorno 1 e 80 mg giorni 2-7[8]. La risposta completa era risultata del 47% nei giorni 1-5 e dell'84% nel giorno 1 mentre la protezione completa dal vomito era 88% e 98% rispettivamente. Sarebbe opportuno eseguire uno studio registrativo per confermare questi interessanti risultati.

Uno studio ha valutato il ruolo della gabapentina associata a ondansetron, desametasone e ranitidina nel giorno 1 e desametasone nei giorni 2-3 in pazienti sottoposti a chemioterapia di moderato-forte potenziale emetogeno[9]. La gabapentina era somministrata a dosi di 300 mg die 4 e 5 giorni prima dell'inizio della chemioterapia, 300 mg due volte die 3 e 2 giorni prima, 300 mg tre volte die un giorno prima e fino a 5 giorni dopo la chemioterapia. In 80 pazienti la risposta completa è stata significativamente superiore con la gabapentina (62,5% versus 40%). Ovviamente sono necessari altri studi, meglio disegnati e con un maggior numero di pazienti, per poter definire il ruolo della gabapentina nella profilassi dell'emesi da chemioterapia.

Nonostante sia uno studio con risultati negativi è importante anche segnalare il primo studio doppio cieco randomizzato, controllato con placebo che ha valutato il casopitant, un altro NK1 antagonista, associato alla profilassi standard dell'emesi da oxaliplatino (ondansetron più desametasone) versus la sola profilassi standard[10]. Tale studio, condotto in 710 pazienti, ha evidenziato una risposta completa simile nei due bracci (86% versus 85% rispettivamente).

## VAMPATE DI CALORE

Uno studio doppio cieco controllato con placebo ha valutato i semi di lino, ricchi di lignani (sostanze che appartengono alla classe dei fitoestrogeni), per la riduzione delle vampate di calore in 188 donne in menopausa con carcinoma della mammella[11]. Le pazienti ricevevano il trattamento o il placebo per 6 settimane. Il punteggio della media delle vampate di calore si riduceva di 4,9 punti con i semi di lino e di 3,5 punti con il placebo ma tale differenza non era significativa. Anche la tossicità non era risultata differente nei due gruppi.

Un altro studio doppio cieco controllato è stato eseguito in 120 maschi affetti da carcinoma della prostata[12]. I pazienti ricevevano proteine di soia, venlafaxina, la combinazione dei due trattamenti o il placebo per 12 settimane. Tutti i pazienti hanno presentato una riduzione delle vampate di calore ma senza differenze significative tra i trattamenti ed il placebo.

Infine due studi hanno valutato l'efficacia dell'agopuntura. Uno studio di fase II, condotto in 150 donne affette da carcinoma della mammella in menopausa farmacologica o chirurgica che presentavano vampate di calore, ha evidenziato che l'agopuntura auricolare è attiva nel ridurre la frequenza e l'intensità delle vampate di calore[13]. Il secondo studio, randomizzato e controllato con una falsa procedura è stato eseguito in 90 donne affette da cancro della mammella, sottoposte a terapia antiestrogenica con tamoxifene, che presentavano vampate di calore. Il trattamento era somministrato per dieci settimane[14]. Il numero medio di vampate di calore durante il giorno e la notte si riduceva significativamente con l'agopuntura del 50% e del 60% rispettivamente e si riduceva del 30% sia di giorno che di notte nelle successive 12 settimane. A ciò corrispondeva un miglioramento della qualità di vita. Anche nelle pazienti che ricevevano la falsa procedura si aveva una riduzione del 25% delle vampate di calore nella notte ma non durante il giorno.

## NEUROTOSSICITÀ DA DERIVATI DEL PLATINO

La neurotossicità da derivati del platino può determinare dolore, turbe funzionali ed è un fattore dose-limitante di questa terapia. Peraltro la neurotossicità può essere irreversibile per cui vi è la necessità assoluta di una prevenzione efficace di tale effetto collaterale. Sono stati eseguiti finora 27 studi controllati che hanno valutato differenti farmaci (fra questi, l'amifostina, il glutatione, l'acetilcisteina, il Ca-Mg, l'oxicarbazepina, la vitamina E) ma non vi sono evidenze di alta qualità che vi sia un agente sicuramente efficace nella prevenzione della neuropatia periferica indotta da chemioterapia. Uno studio doppio cieco controllato con placebo ha valutato l'acido $\alpha$lipoico, un supplemento dietetico presente negli spinaci, che previene il danno da radicali liberi, rispetto al placebo in 243 pazienti sottoposti a chemioterapia con derivati del platino[15]. L'acido $\alpha$lipoico veniva somministrato a dosi di 600 mg, 2 compresse, 3 volte al giorno. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di neurotossicità, qualità di vita e risposta tumorale rispetto al placebo. Purtroppo a causa delle dimensioni delle pillole e delle tre somministrazioni quotidiane molti pazienti presentavano una scarsa compliance al trattamento (solo 70 pazienti erano valutabili a 24 settimane dall'inizio della terapia e meno dell'80% delle pillole previste sono state assunte dai pazienti) che potrebbe avere inficiato la possibilità di evidenziare l'efficacia del farmaco.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.76.43 Sat, 20 Apr 2024, 15:02:38



### TROMBOEMBOLISMO VENOSO

I pazienti neoplastici sono ad alto rischio di episodi tromboembolici. Uno studio randomizzato doppio cieco controllato eseguito in 3212 pazienti affetti da carcinoma metastatico o localmente avanzato del polmone, colon retto, stomaco, ovaio, pancreas e vescica ha valutato l'efficacia della semuloparina nella prevenzione di eventi tromboembolici verso placebo; entrambi i trattamenti sono stati somministrati durante l'intero periodo della chemioterapia[16]. La semuloparina è un'eparina ad ultra basso peso molecolare con elevata attività anti fattore Xa e residua attività anti fattore IIa. Un evento tromboembolico si è manifestato nell'1,2% dei pazienti trattati con semuloparina e nel 3,4% di quelli trattati con placebo (differenza significativa). L'incidenza di sanguinamenti maggiori era simile tra i due bracci dello studio (2,8% versus 2,0% dei pazienti rispettivamente). Lo studio dimostra il beneficio della semuloparina ma non chiarisce se si debba o meno fare una profilassi in questi pazienti e soprattutto, data la bassa incidenza del fenomeno, chi trattare.

Un altro studio degno di nota ha valutato il ruolo del posizionamento di un filtro nella vena cava inferiore in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante perché affetti da tromboembolismo[17]. Sono stati arruolati 64 pazienti randomizzati a ricevere fondaparinux più o meno filtro cavale. Lo studio evidenzia che i due gruppi presentano simile incidenza di trombosi venosa profonda (0%), e di embolia polmonare (3%, un paziente per gruppo). Un sanguinamento maggiore si è osservato in due pazienti trattati con fondaparinux da solo ed in uno con l'aggiunta del filtro cavale. Due hanno presentato complicanze da filtro cavale (occlusione in uno e prolungato sanguinamento nella sede dell'incisione in un altro). Pertanto la conclusione degli autori è che in pazienti già sottoposti a terapia anticoagulante l'aggiunta di un filtro cavale non determina ulteriori benefici.

### SCREENING EPATITE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA

Recentemente oncologi ed ematologi hanno posto attenzione al problema del rischio di riattivazione dell'epatite B durante il trattamento chemioterapico e alla conseguente necessità di sottoporre a profilassi i pazienti positivi. Uno studio retrospettivo ha valutato quanti pazienti sottoposti a chemioterapia erano screenati per una pregressa epatite (positività HBsAg o anti-HBc)[18]. L'epatite veniva definita riattivata se ALT > 100 o >3 volte il valore basale o se vi era un HBV DNA rilevabile nel sangue dopo meno di 6 mesi dalla chemioterapia. Tra 70.737 pazienti neoplastici esaminati, 10.790 avevano ricevuto chemioterapia; di questi 1787 (17%) erano stati screenati per l'epatite B e C. Erano positivi l'8%. Una riattivazione dell'epatite si osservava nel 44%; dei pazienti positivi, più nei pazienti ematologici che in quelli oncologici (54% versus 35%). La riattivazione era più frequente negli asiatici, nei pazienti giovani e in quelli sottoposti ad immunoterapia e chemioterapia con antibiotici.

### MUCOSITE

I pazienti sottoposti a chemio-radioterapia per carcinomi della testa e del collo presentano frequentemente un'importante mucosite del cavo orale. Uno studio randomizzato doppio cieco ha valutato l'efficacia e la tossicità di pastiglie di *lactobacillus brevis* CD2 rispetto al placebo[19]. Sono stati arruolati 200 pazienti con carcinoma della testa e del collo sottoposti a radioterapia (70 Gy in 35 frazioni) più cisplatino settimanale. Una mucosite di grado III e IV si era sviluppata nel 52% dei pazienti trattati con lactobacillus e nel 77% di quelli trattati con placebo (differenza significativa). Una maggiore frazione di pazienti trattati con *lactobacillus brevis* era libera da mucosite (28% versus 7%). Sono necessari ulteriori studi che confermino questi risultati e, soprattutto, che confrontino l'efficacia del *lactobacillus brevis* con i trattamenti attualmente standard per la profilassi della mucosite da radio-chemioterapia. •

### BIBLIOGRAFIA


1. *von Moos R, et al. Support Care Cancer 2011; 19 (Suppl. 2): 146, abstr. 222.*
2. *Hardy J, et al. Support Care Cancer 2011; 19 (Suppl. 2): 170, abstr. 299.*
3. *Sima L, et al. Support Care Cancer 2011; 19 (Suppl. 2): 181, abstr. 331.*
4. *Garassino MC. J Clin Oncol 2011; 29: 556s, abstr. 9028.*
5. *Morrow GR. J Clin Oncol 2011; 29: 552s, abstr. 9012.*
6. *Aapro M, et al. Support Care Cancer 2011; 19 (Suppl. 2): 186, abstr. 348.*
7. *Brames MJ. J Clin Oncol 2011; 29: 553s, abstr. 9013.*
8. *Olver I, et al. Support Care Cancer 2011; 19 (Suppl. 2): 97, abstr. 36.*
9. *Cruz FM. J Clin Oncol 2011; 29: 554s, abstr. 9017.*
10. *Hesketh PJ. J Clin Oncol 2011; 29: 554s, abstr. 9019.*
11. *Pruthi S. J Clin Oncol 2011; 29: 789s, abstr. CRA9015.*
12. *Vitolins M. J Clin Oncol 2011; 29: 556s, abstr. 9027.*
13. *El-Asir L, et al. Support Care Cancer 2011; 19 (Suppl. 2): 92, abstr. 12.*
14. *Hervik JB, et al. Support Care Cancer 2011; 19 (Suppl. 2): 102, abstr. 61.*
15. *Guo Y. J Clin Oncol 2011; 29: 552s, abstr. 9010.*
16. *Agnelli G. J Clin Oncol 2011; 29: 783s, abstr. LBA9014.*
17. *El-Barginear MF, et al. J Clin Oncol 2011; 29: 565, abstr. 9063.*
18. *Hwang J. J Clin Oncol 2011; 29: 563s, abstr. 9056.*
19. *Sharma A, et al. Support Care Cancer 2011; 19 (Suppl. 2): 163, abstr. 278.*