

Uso dei farmaci in indicazioni non approvate

Chemio-radioterapia nei carcinomi del testa-collo: prevenzione della mucosite orale con palifermin

Fausto Roila

SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
Terni

La mucosite è un effetto collaterale frequente e debilitante del trattamento chemioterapico e radioterapico. Inizialmente si presenta con arrossamento e bruciore del cavo orale, poi compaiono ulcere e difficoltà alla deglutizione dei cibi solidi e anche di quelli liquidi, fino, nei casi più gravi, all'impossibilità ad alimentarsi del paziente. I gradi 3 e 4 del punteggio della scala WHO della mucosite (rispettivamente, eritema e ulcerazione, non deglutisce i solidi, il grado 3, e eritema e ulcerazione e alimentazione impossibile, il grado 4) sono considerati mucositi severe e usualmente caratterizzati dalla necessità di oppioidi per controllare il dolore.

La mucosite rappresenta uno dei problemi irrisolti della terapia di supporto, ed è frequentemente di grado 3 e 4 specie nei pazienti sottoposti ad alte dosi di chemio-radioterapia per eseguire un trapianto di midollo e nei tumori del testa-collo sottoposti a radio-chemioterapia.

Il palifermin, un membro della famiglia dei fattori di crescita fibroblastici (in particolare del fattore di crescita keratinocitico), agisce sul tessuto epiteliale esercitando un effetto protettivo dal danno sulle mucose indotto dalla radioterapia e dalla chemioterapia. Il palifermin è il primo farmaco biologico approvato per la profilassi della mucosite severa in pazienti sottoposti a trapianto autologo o allogenico per neoplasie ematologiche. In uno studio randomizzato doppio cieco

controllato vs placebo in 212 pazienti sottoposti a trapianto autologo, il palifermin a dosi di 60 µg/kg/dose nei tre giorni prima e nei tre giorni dopo il condizionamento con irradiazione corporea totale, etoposide e ciclofosfamide, ha ridotto l'incidenza di mucosite di grado 3 e 4 dal 98% al 63% dei pazienti¹. Inoltre il palifermin ha ridotto la durata mediana della mucosite di grado 3 e 4 da 9 a 3 giorni, l'incidenza della mucosite di grado 4 dal 62% al 20% e l'intensità del dolore, l'uso degli oppioidi e della nutrizione parenterale totale.

Il palifermin è stato studiato anche in pazienti affetti da carcinoma del colonretto sottoposti a chemioterapia a base di fluorouracile ed in pazienti con sarcoma riceventi una chemioterapia contenente adriamicina.

In pazienti trattati con fluorouracile e acido folinico per una neoplasia del colonretto, dopo un studio dose-finding di fase I che ha evidenziato possibili benefici con dosi di palifermin ≥ 10 µg/kg/dose somministrato per tre giorni consecutivi immediatamente prima del fluorouracile², è stato condotto uno studio randomizzato, doppio-cieco di fase II in 64 pazienti³. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o palifermin 40 µg/kg/die nei tre giorni precedenti l'inizio della chemioterapia con fluoro uracile e acido folinico. Una mucosite di grado ≥ 2 era osservata nel 29% dei pazienti trattati con palifermin e nel 61% di quelli trattati con placebo al 1° ciclo di chemioterapia e, rispettivamente, nell'11% e nel 47% al 2° ciclo. Meno pazienti trattati con palifermin al 1° ciclo ricevevano una dose ridotta di chemioterapia al 2° ciclo. Anche l'irritazione della bocca e

della gola era inferiore con palifermin.

Nei pazienti con sarcoma trattati con adriamicina e ifosfamide è stato eseguito uno studio doppio-cieco controllato che ha confrontato in 48 pazienti il palifermin con il placebo⁴. Il palifermin era somministrato in dose unica di 180 µg/kg tre giorni prima della chemioterapia. L'incidenza della mucosite di grado ≥ 2 era ridotta significativamente dall'88% al 44% così come quella di grado 3 e 4 dal 51% al 13%. In questo studio il palifermin induceva un ispessimento della mucosa orale e della lingua superiore rispetto al placebo (72% vs 31%) e maggiori alterazioni del gusto (44% vs 19%).

In ambedue queste patologie il palifermin non è ancora stato approvato essendo necessari studi di fase III da eseguire in un numero maggiore di pazienti che ci permettano anche di esprimere un giudizio sull'impatto del farmaco sull'efficacia della chemioterapia.

Due studi sono stati pubblicati nel 2011 in pazienti affetti da carcinoma del testa-collo. Il primo⁵, eseguito in pazienti trattati con radioterapia (2 Gy/die per 5 giorni alla settimana fino a 70 Gy) associata a chemioterapia con cisplatino (100 mg/m² nei giorni 1, 22, 43) per neoplasia localmente avanzata inoperabile, ha randomizzato a ricevere palifermin (180 µg/kg) o placebo a partire da 3 giorni prima di iniziare la chemio-radioterapia e poi ogni settimana per 7 settimane. L'endpoint primario dello studio era l'incidenza di mucosite severa (grado III e IV del punteggio del WHO). Il calcolo del campione è stato effettuato partendo da un'incidenza di mucosite severa nel braccio placebo del 60%; ipotizzando di evidenziare una differenza di incidenza minima del 25%, con una potenza dello studio del 90%, sono necessari 180 pazienti, 90 pazienti per braccio. Sono entrati nello studio 188 pazienti. Le caratteristiche dei pazienti (sesso, età, sede della neoplasia, interessamento linfonodale, stadio del tumore e performance status) erano simili nei due gruppi. L'incidenza di mucosite severa era

significativamente minore nel gruppo di pazienti sottoposti a palifermin (54% vs 69%). Anche la durata mediana (5 vs 26 giorni), il tempo mediano all'inizio della mucosite severa (47 vs 35 giorni) e la mediana dell'irritazione della bocca e della gola (1,66 vs 1,86 in un punteggio da 0 a 4) erano a favore dei pazienti che avevano ricevuto palifermin.

L'incidenza di xerostomia a 4 mesi era superiore nel braccio trattato con placebo (67% vs 80%). La mediana della dose di oppiacei era ridotta (283 vs 498 mg di morfina iv). Nessuna di queste differenze era però statisticamente significativa così come non differenti erano le discontinuazioni della chemioterapia e della radioterapia tra i due gruppi di pazienti. La sopravvivenza globale mediana e la sopravvivenza libera da progressione mediana erano simili.

Gli effetti collaterali non erano significativamente differenti tra i due trattamenti (98% con palifermin e 93% con placebo). Effetti collaterali con differenza superiore al 10% tra i due bracci e incidenza nel 20% almeno di pazienti erano (palifermin/placebo) danni cutanei come rash/dermatiti al sito di irradiazione (27% vs 14%), anemia (22% vs 37%), ipokaliemia (20% vs 9%), disgeusia (19% vs 9%). Un transitorio aumento delle lipasi (17% vs 4%) e delle amilasi (53% vs 38%) erano più frequenti nei pazienti sottoposti a palifermin.

In conclusione il palifermin riduce significativamente l'incidenza della mucosite severa. Inoltre ne riduce la durata, ne ritarda l'insorgenza e riduce il consumo di oppioidi, ma tali differenze non sono statisticamente significative quando aggiustate considerando i multipli test statistici eseguiti e quindi il ruolo del palifermin nelle neoplasie del testa-collo va ulteriormente definito.

Il secondo studio⁶ è stato eseguito in pazienti operati per carcinoma squamoso del testa-collo a rischio di recidiva per cui venivano sottoposti a radioterapia (60 Gy sulla mucosa orale o orofaringea se R0 e 66 Gy se R1) più chemioterapia concomitante con cisplatino (100 mg/m² nei giorni 1 e

22). A partire da tre giorni prima dell'inizio della radio-chemioterapia i pazienti erano randomizzati a ricevere palifermin o placebo. Inizialmente il farmaco veniva somministrato a dosi di 180 µg/kg/settimana per 7 settimane o a 180 µg/kg/settimana per 4 dosi seguito da placebo fino alla fine della chemioradioterapia. In seguito all'insorgenza nei primi dieci pazienti trattati di un grave episodio di insufficienza respiratoria, il data monitoring committee concluse che lo studio dovesse essere interrotto e ripreso con una dose più bassa di palifermin (120 µg/kg/settimana). L'endpoint primario era, anche in questo studio, la incidenza di mucosite di grado 3 e 4. Il calcolo del campione è stato eseguito considerando una incidenza di mucosite severa nei pazienti sottoposti a placebo del 60%, per dimostrare che il palifermin riduceva l'incidenza di almeno il 25% con una potenza del 90% era necessario arruolare nello studio 180 pazienti. Sono entrati nello studio 184 pazienti le cui caratteristiche sono simili nei due bracci di trattamento.

Una mucosite severa era evidente nel 51% dei pazienti ricevuti palifermin e nel 67% di quelli sottoposti a placebo (differenza statisticamente significativa). Per quanto riguarda gli endpoint secondari vi era un miglioramento della durata mediana della mucosite severa (4,5 vs 22,0 giorni) e del tempo mediano all'insorgenza di mucosite severa (45 vs 32 giorni) rispettivamente con palifermin e placebo. Queste differenze non erano però significative quando aggiustate considerando i multipli test statistici eseguiti. Anche la mediana dell'irritazione della bocca e della gola (1,52 vs 1,57 con palifermin e placebo, rispettivamente), l'incidenza di xerostomia (76% vs 63%), la mediana della dose totale di oppioidi (60,8 mg e 171,2 mg) e la percentuale di pazienti in cui avveniva la sospensione della somministrazione della radioterapia e della chemioterapia non erano significativamente differenti fra i due gruppi di pazienti.

La maggior parte dei pazienti ha presentato almeno un effetto collaterale (97%). Una differenza di incidenza di almeno il 5% tra i due gruppi di pazienti era osservata nel caso di (palifermin/placebo): disfagia (35% vs 21%), disidratazione (6% vs 14%), leucopenia (13% vs 21%), insonnia (5% vs 13%), fatigue (8% vs 15%) diarrea (12% vs 5%).

La mediana della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione non era significativamente differente tra i due gruppi di pazienti, ma come nell'altro studio il numero di pazienti studiati non è sufficiente per avere garanzie che il palifermin non abbia un impatto sul trattamento antitumorale.

In conclusione palifermin riduce significativamente la mucosite severa senza però determinare un significativo miglioramento degli endpoint secondari, per i quali però non era stato calcolato il campione necessario per dimostrare una riduzione significativa con palifermin. Vi è da aggiungere che in ambedue gli studi il palifermin non sembra impattare sull'irritazione della bocca e della gola che è un patient-related outcome in quanto è il paziente che attribuisce un punteggio a questo sintomo⁷. Quindi il beneficio sulla severità della mucosite, punteggio che viene attribuito dai medici, non è confermato da quanto riportato dai pazienti stessi. Ne consegue che la sola riduzione significativa della mucosite severa (rilevata dal medico) non permette di provare la rilevanza clinica del palifermin in pazienti sottoposti a radiochemioterapia per carcinoma del testa-collo. Pertanto più studi, su un numero più elevato di pazienti, sono necessari per definire il ruolo del palifermin nei pazienti con neoplasia del testa-collo sottoposti a radiochemioterapia. •

Bibliografia

1. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2590-8.
2. Meropol NJ, Somer RA, Gutheil J, et al. Randomized phase I trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus

- chemotherapy: potential role as mucosal protectant. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1452-8.
3. Rosen LS, Abdi E, Davis ID, et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5194-5200.
 4. Vadhan-Raj S, Trent J, Patel S, et al. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 358-67.
 5. Le Q-T, Kim HE, Schneider CJ. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2808-14.
 6. Henk M, Alfonsi M, Foa P, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2815-20.
 7. Bossi P, Locati LD, Licitra L. Palifermin in the prevention of head and neck cancer radiation-induced mucositis: not yet a definitive word on safety and efficacy profile. *J Clin Oncol* 2012; 30: 564.