- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.88.242 Sat, 12 Oct 2024, 09:33:06

Focus sul congresso ASCO (Chicago) 2012

Fausto Roila
Sonia Fatigoni
SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

Fatigue

Alcuni importanti lavori presentati all'ASCO riguardano il trattamento della fatigue correlata al cancro. Il primo ha valutato l'efficacia del ginseng americano, che secondo la tradizione popolare aiuta a combattere gli effetti negativi dello stress, rispetto al placebo in pazienti neoplastici con fatigue[1]. I pazienti entrati nello studio presentavano una fatigue ≥ 4 in una scala numerica da 1 a 10 per un periodo ≥ 1 mese. Lo studio era doppio cieco e la dose di ginseng era 2000 mg/die in due somministrazioni per 8 settimane. L'endpoint primario dello studio erano i cambiamenti del punteggio, osservati dopo 4 settimane rispetto al basale, nella scala generale del Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI). In 364 pazienti non sono state osservate variazioni significative nella fatigue a 4 settimane, ma ad 8 settimane vi era un miglioramento significativo nella scala generale (da 10,3 a 20,0) e fisica (da 1,7 a 3,0) del MFSI, mentre non vi erano modifiche significative nelle scale psichica, emozionale e del vigore. Il ginseng non presentava effetti collaterali significativi rispetto al placebo.

Come è noto al momento non vi è un trattamento standard della fatigue. Sebbene gli steroidi siano utilizzati nel controllo di questo sintomo mancano studi controllati dell'efficacia degli steroidi eseguiti con strumenti di misurazione della fatigue validati. Pazienti con punteggio della fatigue ≥ 4/10 della Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) sono stati randomizzati a ricevere desametasone 4 mg os per due volte die per 15 giorni o placebo[2]. L'endpoint principale dello studio era la modifica del punteggio, dopo 15 giorni rispetto al basale, della scala del Functional Assessment of Chronic Illness-Fatigue (FACIT- F). In 83 pazienti valutabili la media della scala della fatigue del FACIT passava da 18 basale a 27 dopo 15 giorni (differenza significativa) mentre per il placebo rimaneva stabile (da 21 a 24). Con ESAS era evidente una differenza significativa nella scala del distress fisico ma non nel distress psicologico e dei sintomi globali. Il numero di effetti collaterali di grado ≥ 3 era superiore, ma non statisticamente significativo, con il desametasone.

Altri due studi hanno valutato l'impatto del metilfenidato, un farmaco che ha dato finora risultati contrastanti in studi di piccole dimensioni. In uno studio doppio-cieco di fase II in 197 pazienti con neoplasia avanzata e con fatigue ≥ 4/10 della Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) il metilfenidato (5 mg ogni due ore e fino a 20 mg die se necessario) veniva confrontato con il placebo[3]. L'endpoint principale dello studio erano le variazioni di punteggio a 15 giorni rispetto al basale della scala del Functional Assessment of Chronic Illness-Fatigue (FACIT- F). Il metilfenidato non dava risultati diversi rispetto al placebo. Nel secondo studio, uno studio randomizzato doppio-cieco con crossover, una formulazione ritardo di metilfenidato (18 mg/die) era confrontata con placebo in 42 donne affette da carcinoma della mammella che presentavano fatigue[4]. L'endopoint primario dello studio erano le modifiche del punteggio della peggior fatigue del Brief Fatigue Inventory dopo 2 e 4 settimane di trattamento rispetto al basale. Anche in questo studio non vi erano differenze significative tra il metilfenidato ed il placebo; pertanto, nonostante alcuni dati contrastanti sull'efficacia del metilfenidato, gli studi più recentemente considerati sembrano escludere una sua efficacia nel controllo della fatigue correlata al cancro.

In altri due studi emerge un possibile impatto della vitamina D3 nel migliorare la fatigue. Dati preliminari avevano fatto supporre un potenziale beneficio della vitamina D3 nel controllo del dolore muscolo-scheletrico, della disabilità e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.88.242 Sat, 12 Oct 2024, 09:33:06

della fatigue indotta dagli inibitori dell'aromatasi. Uno studio è stato eseguito in pazienti operate di carcinoma della mammella che iniziavano una terapia adiuvante con letrozolo e che presentavano un livello di 25(OH)D ≤ 40 ng/mL[5]. Tutte erano sottoposte a una dose standard di vitamina D3 (600UI) e calcio (1200 mg) e sono state randomizzate a ricevere per 24 settimane 30.000UI di vitamina D3 alla settimana per os o placebo. Sono entrate nello studio 160 pazienti. Dopo 24 settimane le pazienti sottoposte a vitamina D3 presentavano una minore incidenza di eventi muscolo-scheletrici rispetto a quelle sottoposte a placebo (37% versus 51%) ed inoltre lamentavano meno fatigue, peggioramento del dolore e disabilità (42% versus 72%). Il secondo studio, sempre in pazienti con bassi livelli di 25(OH)D (≤ 32 ng/mL) che iniziavano una chemioterapia per malattia metastatica e che sono stati randomizzati a ricevere o meno 2000 UI di vitamina D3 per os per 3 mesi[6]. L'endpoint primario erano le modifiche del punteggio della scala della fatigue del FACIT-F. Dopo tre mesi in 69 pazienti miglioravano significativamente la fatigue ed i livelli plasmatici di vitamina D3.

Neurotossicità

La neuropatia periferica indotta da chemioterapia determina un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita. Uno studio ha valutato le cadute, i deficit di performance fisico (ad esempio non riuscire a fare un quarto di miglio a piedi) e le perdite funzionali (ad esempio riuscire a fare il bagno da soli) nei pazienti con cancro che avevano partecipato ad uno studio di fase III e che presentavano un punteggio del dolore neuropatico alle braccia e alle gambe > 4 in una scala da 0 a 10[7]. Di 421 pazienti valutati l'11,9% ha presentato una caduta recente, il 58,6% un deficit di performance fisico e il 26,6% una perdita funzionale. All'analisi multivariata questi eventi erano più frequenti negli anziani, nei pazienti con bassi livelli educazionali e in presenza di tossicità motoria. Da qui l'esigenza sempre più pressante di trattamenti della neuropatia periferica da chemioterapia attualmente mancanti.

Un altro studio ha valutato incidenza e intensità della neuropatia periferica da oxaliplatino e l'eventuale associazione al grado di neuropatia acuta periferica in pazienti con carcinoma del colon retto[8]. In 170 pazienti sottoposti a FOLFOX o XELOX per carcinoma metastatico del colon retto una neuropatia acuta da oxaliplatino era presente nell'85,9% dei pazienti. Si manifestava soprattutto con disestesie periorali o faringolaringee che erano scatenate dal freddo. Raramente si osservavano spasmi della mandibola. Nel 21,9% dei pazienti era necessario allungare i tempi di infusione dell'oxaliplatino da 2 a 4-6 ore. La neuropatia periferica cronica si sviluppava nel 72,4% (123/170) dei pazienti; era di grado I nel 32%, di grado II nel 43% e di grado III nel 27% dei pazienti. La severità della neuropatia periferica acuta era strettamente correlata alla neuropatia periferica cronica.

La neuropatia periferica indotta da taxani e platino derivati è spesso dolorosa ed il controllo del sintomo è importante per garantire la prosecuzione della terapia. In uno studio doppio cieco randomizzato con crossover i pazienti, che presentavano un punteggio di ≥ 4/10 del dolore, erano

sottoposti a duloxetina 30 mg die per una settimana e poi 60 mg per altre 4 settimane o placebo e poi, dopo una settimana di wash out, ricevevano il trattamento alternativo[9]. L'endpoint primario era la modifica dei punteggi del Brief Pain Inventory-Short Form. In 231 pazienti la duloxetina determinava una riduzione significativa del dolore rispetto al placebo (-1,09 versus -0,33). La duloxetina determinava una maggiore incidenza di fatigue di grado ≥ 2 (11% versus 3%).

In alcuni studi pilota la acetil-L-carnitina sembra efficace nell'attenuare la neuropatia periferica da chemioterapia; purtroppo finora mancavano studi controllati. Uno studio doppio cieco ha confrontato la acetil-L-carnitina (3 grammi die per via orale per otto settimane) versus placebo in 239 pazienti[10]. L'endpoint primario era il miglioramento di almeno un grado della neuropatia periferica. La acetil-L-carnitina migliorava significativamente la neuropatia periferica, rispettivamente nel 50,5% e 51,6% dei pazienti sottoposti a trattamento rispetto al 24,1% e 23,1% del placebo dopo 4 e dopo 8 settimane. La acetil-L-carnitina migliorava anche la fatigue e il performance status dei pazienti. Gli effetti collaterali non erano significativamente differenti.

Infine un piccolo studio ha valutato l'efficacia della low-level laserterapia (LLLT) (che è stata approvata nel 2002 per il trattamento del dolore) somministrata due volte alla settimana per 8 settimane rispetto a placebo due volte alla settimana per 4 settimane e poi LLLT 2 volte la settimana per altre 4 settimane[11]. In 20 pazienti arruolati con neuropatia periferica dei piedi (14 avevano problemi anche alle mani) la laserterapia ha migliorato la neuropatia periferica sia somministrata per 8 settimane che per 4 settimane dopo 4 di placebo. Non vi erano differenze significative tra i due gruppi sia in termini di efficacia che di tossicità.

All'ASCO è stato presentato anche uno studio di prevenzione della neuropatia periferica. Questo studio è stato eseguito in 409 pazienti con cancro della mammella stadio I-III trattate in terapia adiuvante con paclitaxel settimanale. Lo studio ha confrontato la acetil-L-carnitina versus placebo somministrati per 24 settimane[12]. L'obiettivo primario dello studio era la prevenzione della neurotossicità da taxolo misurata con il FACT-taxane scale. Dopo 12 settimane non vi era

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.88.242 Sat, 12 Oct 2024, 09:33:06

evidenza di un beneficio della acetil-L-carnitina rispetto al placebo, mentre a 24 settimane sembra che la neurotossicità addirittura peggiori con acetilcarnitina.

Nausea e vomito

Nonostante i grandi progressi ottenuti nella prevenzione del vomito da chemioterapia la prevenzione della nausea rimane uno dei problemi ancora aperti della terapia antiemetica. Da dati preliminari sembra che alcune categorie poco usate di farmaci, come i cannabinoidi, possano avere maggiore efficacia contro la nausea che contro il vomito. In uno studio doppio cieco pazienti sottoposti a chemioterapia con ciclofosfamide e adriamicina che ricevevano per la profilassi dell'emesi palonosetron 0,25 mg ev + desametasone 10 mg ev prima della chemioterapia sono stati randomizzati tra dronabinolo (5 mg tre volte al giorno per 5 giorni) o placebo[13]. L'impatto del trattamento sul vomito non era significativamente differente tra i due trattamenti ma i pazienti che avevano ricevuto dronabinolo presentavano una significativa minore durata della nausea (numero medio di giorni di nausea 1,86 versus 3,1, rispettivamente) e una tendenza ad una maggiore protezione completa dalla nausea (37% versus 17%). Tranne una maggiore incidenza di diarrea con dronabinolo (13% versus 6%) non vi erano significative differenze negli effetti collaterali.

Un altro interessante studio ha valutato l'efficacia dell'olanzapina (un antipsicotico attivo contro numerosi recettori: dopamina, serotonina, istamina e muscarinici) nel trattamento dell'emesi comparsa nonostante un'ottimale profilassi antiemetica[14]. 80 pazienti, sottoposti per la prima volta a chemioterapia altamente emetogena (cisplatino, ciclofosfamide e adriamicina) che sviluppavano nausea e/o vomito nonostante una profilassi dell'emesi acuta con fosaprepitant, desametasone e palonosetron e dell'emesi ritardata con desametasone 8 mg giorni 2-4, sono stati randomizzati a ricevere olanzapina (10 mg os die per tre giorni) o metoclopramide (10 mg x 3 volte die per 3 giorni). Durante i tre giorni di osservazione non ha presentato emesi il 71% dei pazienti sottoposti a olanzapina versus il 32 % di quelli riceventi metoclopramide. No nausea si otteneva nel 67% e 24% dei pazienti rispettivamente. Purtroppo dall'abstract non si riesce a capire i criteri di inclusione (vomito e nausea? solo vomito? che grado di nausea?), quindi se la distribuzione fra i due gruppi di questi sintomi molto diversi fra loro era simile, e come si possa usare come rescue una terapia per via orale in pazienti che stanno vomitando.

Infine un nuovo inibitore dei recettori NK1, il rolapitant, che è stato valutato in uno studio doppio cieco di fase II in 454 pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena (cisplatino ≥ 70 mg/m^2)[15]. Tutti i pazienti ricevevano ondansetron + desametasone ed erano randomizzati a ricevere placebo o rolapitant a dosi di 10, 25, 100 o 200 mg. La dose di 200 mg di rolapitant era quella più efficace sia in termini di risposte complete (non vomito né terapia di salvataggio), non vomito, non nausea significativa. Tale dose è stata scelta per gli studi di fase III attualmente in corso.

Varie

Uno studio ha valutato la vitamina B6 per la prevenzione della sindrome mani-piedi in pazienti sottoposti a terapia con capecitabina. In 77 pazienti la sindrome si è manifestata nel 26% dei trattati con piridossina e nel 20% di quelli con placebo[16].

La melatonina in studi pilota sembrava attenuare la perdita di peso e l'anoressia. Era necessario quindi uno studio controllato doppio cieco versus placebo per definirne l'efficacia. Questo è stato presentato all'ASCO: in 48 pazienti la melatonina 20 mg/die per 28 giorni non aumentava significativamente l'appetito, il peso del paziente e la sua qualità di vita[17].

Infine lo studio ZOOM, uno studio randomizzato che ha confrontato acido zoledronico 4 mg ev ogni 12 settimane con 4 mg ev ogni 4 settimane in pazienti con ≥ 1 metastasi ossea e trattati con acido zoledronico per circa 1 anno. In 425 pazienti la percentuale di eventi scheletrici (endpoint primario dello studio) era simile (0,26 versus 0,22 rispettivamente)[18]. •

Bibliografia

1. *Barton DL, et al. Phase III evaluation of American ginseng (panax quinquefolius) to improve cancer-related fatigue: NCCTG trial N07C2. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9001.*
2. *Yennurajalingam S, et al. Dexamethasone for cancer-related fatigue: a double-blinded, randomized, placebo-controlled-trial. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9002.*
3. *Bruera E, et al. Methylphenidate and nursing telephone intervention for cancer-related fatigue in advanced cancer patients: a double-blind randomized phase II trial. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9023.*
4. *Escalante CP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of a sustained release methylfenidate in cancer-related fatigue. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9072.*
5. *Khan QJ, et al. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of muscularskeletal symptoms and fatigue in women with breast cancer starting adjuvant letrozole: the VITAL trial. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9000.*
6. *Trivanovic D, et al. Vitamine D3 supplementation to improve fatigue in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9097.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.88.242 Sat, 12 Oct 2024, 09:33:06

7. Mohile SG, et al. Falls, physical performance deficits, and functional losses in cancer survivors with chemotherapy-induced neuropathy: a University of Rochester CCOP study. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl.), abstr. 9014.
8. Argyriou A, et al. Incidence, characteristics, and associations of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients: results of a prospective, multicenter, international study. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9090.
9. Smith EML, et al. CALGB170601: a phase III double blind trial of duloxetine to treat painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl), abstr. 9013.
10. Sun Y, et al. A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl-L-carnitine in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.) abstr. 9017.
11. Lee JM, et al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9019.
12. Hershman DL, et al. SWOG S0715: randomized placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy during adjuvant breast cancer therapy. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9018.
13. Grunberg SM, et al. Randomized double-blind evaluation of dronabinol for the prevention of chemotherapy-induced nausea. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9061.
14. Navari RM, et al. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9064.
15. Fein LE, et al. Efficacy and safety of rolapitant, a novel NK-1 receptor antagonist, for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in subjects receiving highly emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr 9077.
16. Braik T, et al. A randomized trial to determine if vitamin B6 can prevent hand and foot syndrome in cancer patients treated with capecitabine chemotherapy. J Clin Oncol 2012, 30: (suppl.), abstr. 9085.
17. Del Fabbro E, et al. The effect of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl.), abstr. 9062.
18. Amadori D, et al. ZOOM: a prospective, randomized trial of zoledronic acid q 4 wk vs q 12 wk for long-term treatment in patients with bone-metastatic breast cancer after 1 yr of standard zoledronic acid treatment. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl.), abstr. 9005.