- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.101.95 Thu, 25 Apr 2024, 09:19:18

Le novità dell'ESMO 2012 sulla terapia di supporto

Fausto Roila
Sonia Fatigoni

SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

Il primo lavoro che ci piace commentare è riferito ad uno studio francese che ha valutato l'uso del warfarin (1 mg al giorno) e dell'eparina a basso peso molecolare (enoxaparina 4000 UI/die o dalteparina 2500 UI/die o nadroparina 2850 UI/die), somministrati per i primi tre mesi dopo il posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC), nella profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) rispetto alla non profilassi[1]. Attualmente in questi pazienti una profilassi delle TVP indotte dal CVC non è raccomandata dalle più importanti associazioni oncologiche internazionali. Infatti, i risultati di 4 recenti studi randomizzati, 3 dei quali in doppio cieco, non hanno dimostrato differenze statisticamente significative tra pazienti sottoposti e non sottoposti a profilassi. In questi studi l'incidenza di TVP sintomatica era generalmente bassa, circa il 3-4% dei pazienti, mentre l'incidenza di TVP in pazienti asintomatici era del 12-18%. D'altra parte due vecchi studi randomizzati, non in doppio cieco, avevano suggerito un possibile ruolo del warfarin e dell'eparina a basso peso molecolare come profilassi delle TVP correlate al CVC. Lo studio francese, che randomizzava i pazienti 2:1 a ricevere o meno una delle due profilassi, ha arruolato 420 pazienti di cui 407 valutabili. L'incidenza di TVP correlate al CVC era significativamente più bassa in pazienti sottoposti ad una profilassi con uno dei due farmaci anticoagulanti (8,1% [22/272] versus 14,8% [20/135], rispettivamente). Non si evidenziava inoltre alcuna differenza tra l'efficacia del warfarin e dell'eparina a basso peso molecolare. Riguardo agli effetti collaterali la profilassi della TVP non aumentava significativamente i sanguinamenti, anche se si evidenziava una piastrinopenia di grado 3-4 in 24 pazienti sottoposti a profilassi. La compliance con il trattamento non era ottimale in quanto circa un terzo dei pazienti non ha ricevuto il trattamento fino a 90 giorni dopo il posizionamento del CVC come da protocollo.

Questo studio è importante ma presenta alcune limitazioni. La prima è che si tratta di uno studio non in doppio cieco e la cecità è importante per evitare un bias di selezione. Infatti conoscendo il trattamento ricevuto dai pazienti, i ricercatori potrebbero eseguire più ecodoppler delle vene degli arti superiori e del collo o più venografie nei pazienti asintomatici non sottoposti a profilassi identificando così più TVP correlate al CVC. La maggiore incidenza di TVP nei pazienti non sottoposti a profilassi aumenterebbe quindi la possibilità di evidenziare una incidenza significativamente superiore rispetto ai pazienti sottoposti a profilassi. Il secondo problema è che questo studio monocentrico ha richiesto 11 anni per essere completato, un tempo molto lungo in cui molte cose potrebbero essere cambiate: ad esempio il ricercatore che ha valutato la presenza delle TVP o l'introduzione di nuove e più avanzate strumentazioni che hanno permesso una maggiore sensibilità nell'identificare la presenza o meno della TVP correlata al CVC. Infine gli autori, che hanno valutato l'efficacia della profilassi mettendo insieme i risultati ottenuti con il warfarin e con l'eparina a basso peso molecolare (separando tali risultati, la differente incidenza di TVP correlata al CVC rispetto al braccio di controllo non è statisticamente significativa), hanno confrontato separatamente l'incidenza dei sanguinamenti rispetto al braccio di controllo, e tale operazione non è certo metodologicamente corretta.

In conclusione i risultati dello studio di Lavau-Denes dovrebbero essere confermati da altri studi randomizzati in doppio cieco prima di modificare le attuali raccomandazioni delle associazioni internazionali.

Un altro studio degno di essere citato è uno studio italiano di fase II che ha valutato l'attività dell'aprepitant nella prevenzione del prurito indotto dagli inibitori dei recettori del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR)[2]*. Circa la metà di questi pazienti in genere presenta prurito. Sebbene questo sintomo solo raramente determini modificazioni delle dosi o la sospensione dell'inibitore EGFR, il prurito ha un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita dei pazienti. Il prurito con gli inibitori dell'EGFR può essere anche dovuto al rash acneiforme papulo-pustoloso presente nel 25%-90% dei pazienti e alla secchezza della cute presente nel 12-35%. In questi casi ovviamente un appropriato trattamento del rash e l'utilizzo di creme idratanti potrebbero controllare il sintomo. Negli altri casi va fatto un trattamento sintomatico del prurito. I recettori coinvolti nell'insorgenza di questo sintomo non sono stati ben definiti; infatti ad eccezione dei recettori per l'istamina, non si conosce il ruolo dei recettori della serotonina, degli oppioidi, dell'acido gamma aminobutirrico e della sostanza P. Al momento non sono stati pubblicati studi controllati che abbiano valutato l'attività di farmaci per contrastare il prurito indotto da inibitori dell'EGFR. Molti dei dati disponibili derivano da case report o dalla descrizione di alcuni pazienti.

*La MSD precisa che Emend (aprepitant) non è attualmente approvato in questa indicazione in Italia. La MSD non raccomanda l'utilizzo dei propri farmaci nelle indicazioni non autorizzate.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.101.95 Thu, 25 Apr 2024, 09:19:18

Per quanto riguarda la terapia è accettato l'uso di antistaminici non sedativi (ad esempio loratadina) per controllare il prurito durante il giorno e l'uso di antistaminici sedativi (ad esempio difenidramina o idrossizina) per controllare il prurito notturno. Le dosi di questi farmaci vanno mantenute più basse possibile per evitare eventi avversi specie nei pazienti anziani in cui possono causare anche effetti collaterali anticolinergici gravi. In alternativa, in caso di fallimento degli antistaminici, è possibile utilizzare farmaci anticonvulsivanti (gabapentina e pregabalina) la cui attività è stata evidenziata solo nella popolazione generale. Anche gli steroidi come trattamento topico, non per via sistemica, possono essere raccomandati (triamcinolone acetonide, fluticasone propinato). Recentemente è stato osservato che la terapia con farmaci inibitori dell'EGFR induce l'accumulo di mastociti nelle lesioni cutanee da essi provocate e che la sostanza P attivi tali mastociti attraverso i recettori NK1 causando il rilascio di sostanze pruriginose. È stato pertanto ipotizzato che l'aprepitant, un inibitore dei recettori NK1, possa bloccare la degranulazione dei mastociti.

Negli ultimi anni sono state pubblicate le prime segnalazioni dell'attività dell'aprepitant che ha ridotto il prurito causato da erlotinib, il prurito *sine materia* di due pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia ed il prurito refrattario di pazienti con linfoma cutaneo. Le dosi del farmaco, utilizzato a giorni alterni, erano 125 mg la prima e 80 mg quelle successive per 3 settimane.

All'ESMO il Dr. Santini ha presentato i risultati di uno studio di fase II che ha valutato l'attività dell'aprepitant nel trattare il prurito indotto da inibitori dell'EGFR in 45 pazienti con prurito severo (VAS ≥ 7); 24 dei quali erano refrattari al trattamento standard e 21 mai precedentemente trattati. I pazienti con prurito refrattario avevano ricevuto per almeno una settimana steroidi e/o antistaminici. In ambedue i gruppi aprepitant era somministrato a dosi di 125 mg il giorno 1 e 80 mg il giorno 3 e 5. La causa del prurito era erlotinib in 16 pazienti, cetuximab in 23, sunitinib in 3 e lapatinib, imatinib e gefitinib in 1 paziente. L'intensità del prurito diminuiva in una settimana del 93% nei pazienti refrattari e del 100% nei pazienti non pretrattati. L'aprepitant era efficace indipendentemente dall'inibitore EGFR usato. Solo 6 pazienti hanno presentato una recidiva del prurito dopo una mediana di 7 giorni. L'aprepitant non determinava effetti collaterali. Va considerato che l'aprepitant, che è un inibitore del coenzima CYP3A4, può avere una interazione con gli inibitori EGFR, in primis il gefitinib ma anche l'erlotinib metabolizzati dal CYP3A4.

Questo è uno studio importante che mostra l'attività dell'aprepitant contro il prurito indotto da differenti farmaci inibitori dell'EGFR e in differenti tipi di pazienti (pretrattati e non). Dovrebbero essere eseguiti studi clinici randomizzati in doppio cieco in una larga popolazione di pazienti per definire l'efficacia, la tollerabilità e il *place in therapy* dell'aprepitant. Uno studio registrativo sponsorizzato dall'azienda produttrice del farmaco sarebbe benvenuto da questo punto di vista.

Un altro studio italiano interessante ha riguardato i risultati di una metanalisi degli studi che hanno utilizzato analoghi LHRH per sopprimere temporaneamente la funzione ovarica con la speranza di ridurre il rischio di menopausa precoce nelle pazienti con carcinoma della mammella in pre-menopausa sottoposte a chemioterapia[3]. È noto il rischio di menopausa precoce corso dalle donne sottoposte a chemioterapia con conseguente perdita della fertilità e comparsa di sintomi menopausali soggettivi (vampate di calore, sudorazione e perdita della libido) e oggettivi (osteoporosi, accidenti cardiovascolari, disfunzioni cognitive e atrofia dei genitali). La menopausa precoce è influenzata dall'età della paziente (le ovaie diventano più sensibili ai farmaci chemioterapici nelle donne in pre-menopausa di maggiore età), dal tipo di chemioterapia (i farmaci alchilanti e le antracicline sono i farmaci più tossici sulle ovaie) e dalla durata della chemioterapia (e quindi dalla dose cumulativa dei farmaci chemioterapici somministrati). Finora non si sono rese disponibili strategie raccomandate per prevenire la menopausa precoce indotta dalla chemioterapia. Numerosi studi di fase II hanno comunque suggerito il possibile uso di agonisti LH-RH. Nel 2006, l'ASCO ha pubblicato raccomandazioni sulla preservazione della fertilità nei pazienti di ambedue i sessi; nelle donne la soppressione della funzione ovarica con agonisti LHRH veniva allora considerata un metodo controverso per mantenere la fertilità. Questa raccomandazione era basata sui risultati di piccoli studi randomizzati oltre che di quelli di fase II. Va aggiunto che nel 2011 una Cochrane review, che ha considerato 4 studi controllati che hanno arruolato 154 pazienti, concludeva che i farmaci LHRH agonisti erano efficaci nel proteggere la persistenza delle mestruazioni e dell'ovulazione nelle donne in pre-menopausa dopo la chemioterapia senza però dimostrare significative differenze nelle gravidanze riscontrate in queste pazienti. Almeno altri 4 studi sono stati pubblicati dopo la Cochrane review, tutti eseguiti in donne affette da carcinoma della mammella e sottoposte a chemioterapia. Tre di questi studi erano risultati negativi ed uno positivo.

La metanalisi presentata dalla Dr.ssa Del Mastro ha considerato 8 studi controllati includenti 803 donne in pre-menopausa sottoposte a chemioterapia che sono state randomizzate a ricevere o no analoghi LHRH (6 studi in pazienti con carcinoma della mammella e 2 studi in pazienti con linfoma). L'endpoint della metanalisi era l'incidenza di menopausa precoce dopo la fine della chemioterapia. I risultati dimostrano che gli analoghi LHRH riducono significativamente il rischio di pre-menopausa precoce. D'altronde la significativa eterogeneità tra gli studi indica la necessità di ulteriori studi controllati di conferma dell'effetto positivo degli analoghi LHRH.

Pertanto i risultati della metanalisi sono suggestivi di un beneficio, ma rimangono molti problemi aperti fra cui conoscere qual è la percentuale di pazienti con mantenimento della funzione ovarica e qual è la percentuale di donne con preservazione della fertilità a lungo termine. A queste domande si può rispondere solo con studi che abbiano una durata di follow up molto più lunga. Nella metanalisi la ripresa della funzione ovarica è stata valutata tra 6 e 36 mesi dopo la fine della chemioterapia. Inoltre è necessario conoscere

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.101.95 Thu, 25 Apr 2024, 09:19:18

meglio l'interazione degli agonisti LHRH con la chemioterapia (sebbene sia noto che non vi erano differenze nei risultati di almeno 3 studi controllati tra la chemioterapia ± la soppressione ovarica con agonisti LHRH) ed il possibile effetto detrimentale della non induzione di menopausa con la chemioterapia (spesso i pazienti con amenorrea indotta dalla chemioterapia hanno una prognosi migliore). Da questo punto di vista è assolutamente necessario che gli studi riportino la sopravvivenza mediana a 5 anni nei due bracci.

Vanno infine segnalati i potenziali vantaggi della preservazione della funzione ovarica con agonisti LHRH rispetto alle strategie di criopreservazione. Gli agonisti LHRH non richiedono un partner maschio, sono semplici da somministrare, non ritardano l'effettuazione della chemioterapia, sono meno invasivi e meno costosi.

Passiamo ora ad analizzare due studi in cui è stata valutata l'efficacia di un fattore di crescita granulocitario (G-CSF) per ridurre la neutropenia febbrile. Il primo, uno studio francese multicentrico, osservazionale, prospettico, in pazienti che avevano presentato al ciclo precedente una neutropenia indotta da chemioterapia e non avevano ricevuto fattori di crescita, ha verificato l'incidenza di neutropenia febbrile nei cicli successivi[4]. I pazienti erano arruolati nello studio con qualsiasi grado di neutropenia, sia con che senza febbre, purché la neutropenia avesse impattato negativamente sul ciclo successivo in termini di riduzione di dose, ritardo nella somministrazione della chemioterapia o necessità di somministrare G-CSF. Di 625 pazienti inseriti nello studio 548 erano valutabili. Il 16,1% di questi pazienti ha presentato neutropenia febbrile e il 76,3% neutropenia di ogni grado. Il 44,5% ebbe un ritardo nella somministrazione del ciclo di chemioterapia successivo, il 22,3% una riduzione di dose e l'85,0% ricevettero G-CSF. Nei cicli successivi neutropenia febbrile era evidente nello 0,3-0,7% dei pazienti, neutropenia di ogni grado nell'11,3-20,3% dei pazienti, mentre un ritardo nella chemioterapia era osservato nel 5,2-8,0% dei pazienti, una riduzione della dose nel 3,5-4,9% e l'uso profilattico di G-CSF era eseguito nel 71,8-75,4%. In conclusione i G-CSF hanno una significativa efficacia nel ridurre l'incidenza di neutropenia febbrile.

Il secondo studio, uno studio russo randomizzato in doppio cieco di fase III di non inferiorità eseguito in pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia, ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di lipegfilgrastim, un G-CSF ricombinante glicosilato e peghilato, con il pegfilgrastim, un G-CSF peghilato[5]. Lo studio ha riportato l'efficacia dei due trattamenti in termini di conta del numero assoluto di neutrofili. La dose era 6 mg per ambedue i farmaci somministrati per via sottocutanea il giorno due dopo la chemioterapia. Il nadir della conta dei neutrofili era simile tra i due trattamenti mentre il lipegfilgrastim riduceva significativamente il tempo al ripristino della conta assoluta dei neutrofili. (da 7,4 a 5,8 giorni). Gli autori sottolineano nelle conclusioni i tempi inferiori del lipegfilgrastim (riduzione di 1,6 giorni) nel ripristinare la conta dei neutrofili. Quanto questo si traduca in benefici per il paziente rispetto al pegfilgrastim non è chiaro.

L'ultimo studio, uno studio inglese, ha valutato retrospettivamente un gruppo di 146 pazienti diabetici sottoposti a chemioterapia di prima linea per carcinomi del colon retto e dell'apparato genitale femminile metastatici[6] rispetto ad un gruppo di controllo di altri 146 pazienti non diabetici con caratteristiche simili di età, di sede di malattia e tipo di chemioterapia. I pazienti diabetici presentavano più comorbilità (45% versus 60%) e un maggior rischio di ricovero d'urgenza (per un processo infettivo nel 41% dei pazienti o per difficoltà nel controllo della glicemia nel 17%), di interruzione precoce della chemioterapia, e una possibilità inferiore di essere sottoposti ad una chemioterapia di seconda linea.

I risultati di questo studio descrivono le caratteristiche di una popolazione di pazienti con cancro (i diabetici) generalmente poco studiata. Per confermare quanto osservato in questo studio retrospettivo sono necessari altri studi che valutino prospetticamente le problematiche dei pazienti diabetici sottoposti a chemioterapia. •

Bibliografia

1. *Lavau-Denes S, Lacroix P, Maubon A, et al. Prophylaxis of catheter-related deep vein thrombosis in cancer patients with low-dose warfarin, low molecular weight heparin, or control: a randomized, controlled, phase III study. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 9): ixe29, abstr. 1546o_PR.*
2. *Santini D, Guida FM, Schiavon G, et al. Aprepitant is active in the management of biological therapies-related severe pruritus: a phase-II study. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 9): ix500-501, abstr. 1550PD.*
3. *Del Mastro L, Levaggi A, Poggio F, et al. Role of temporary ovarian suppression obtained with GNRH analog in reducing premature ovarian failure induced by chemotherapy in premenopausal cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 9): ix501, abstr. 1551PD.*
4. *Freyer G, Jovenin N, Yazbek G, et al. G-CSF as secondary prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumors: results of a prospective, observational study. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 9): ix499-500, abstr. 1547PD.*
5. *Gladkov OA, Bondarenko IM, Elsaessere R, et al. Absolute neutrophil counts in a study of lipegfilgrastim compared with pegfilgrastim in patients with breast cancer who are receiving chemotherapy. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 9): ix500, abstr. 1548PD.*
6. *Seligmann JF, Young A, Heath G, et al. Treating diabetic patients with chemotherapy: single centre experience of toxicity and outcomes. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 9): ix500, abstr. 1549PD.*