- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.145.114 Tue, 23 Apr 2024, 21:52:44

Le novità sulle terapie di supporto/palliative nel 2014

Fausto Roila

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

Questo articolo non intende presentare tutte le novità, o presunte tali, pubblicate nel 2014 sulle terapie di supporto/palliative, cosa peraltro quasi impossibile data la mole della letteratura sui sintomi delle neoplasie e sugli eventi avversi dei trattamenti antitumorali. Si pone invece l'obiettivo di selezionare gli studi o le revisioni della letteratura pubblicati dalla fine del 2013 alla fine del 2014 che potrebbero avere un importante impatto sulla pratica clinica tanto da richiedere un aggiornamento delle linee guida disponibili. Alcuni di questi studi sono stati precedentemente riportati in questa rivista nell'articolo sulle novità dell'ASCO 2014.

Dolore da cancro

La scala del WHO suggerisce ad ogni gradino la possibilità di aggiungere farmaci adiuvanti ai farmaci analgesici consigliati. Tra questi gli steroidi sono raccomandati da tutte le linee guida anche se poche sono le evidenze disponibili di un loro effetto analgesico. In uno studio randomizzato doppio cieco 47 pazienti sottoposti a oppioidi, con dolore ≥ 4 in una scala da 0 a 10, sono stati trattati con metilprednisolone 16 mg due volte al giorno o placebo per 7 giorni[1]. Purtroppo l'aggiunta del farmaco non determinava una riduzione del dolore o del consumo di oppioidi anche se migliorava significativamente la fatigue, l'appetito e la soddisfazione dei pazienti. Questo studio ha però importanti limiti:

- ha richiesto 4 anni per screenare 592 pazienti e arruolarne 47;
- la maggior parte era esclusa perché già in trattamento con steroidi e quindi vi è un rischio di bias di selezione;
- vi è uno squilibrio a sfavore dei pazienti randomizzati a ricevere metilprednisolone perché questi erano sottoposti ad una dose mediana di morfina superiore a quelli trattati con placebo (269,9 mg/die versus 160,3 mg/die), avevano un'incidenza superiore di dolore neuropatico (19% versus 5% dei pazienti) che ne giustificava il maggior uso di gabapentina (23% versus 0%).

Pertanto, potendo questi limiti almeno in parte spiegare i risultati negativi ottenuti dai pazienti sottoposti a metilprednisolone, sono necessari ulteriori studi meglio pianificati e su una casistica più ampia per rispondere al quesito dell'efficacia analgesica degli steroidi nel dolore da cancro.

In una revisione sistematica degli studi sul dolore episodico intenso (*breakthrough pain*) nei pazienti neoplastici sono stati analizzati 19 studi osservazionali che hanno evidenziato una prevalenza nel 59,2% dei pazienti, variando dal 39,9% nei pazienti ambulatoriali all'80,5% nei pazienti ricoverati in Hospice[2]. Quindi il fenomeno ha un'incidenza veramente alta e vi è un rischio reale di sottovalutazione di questo sintomo e quindi di un non appropriato trattamento.

Nel 2014 è stata pubblicata anche una network metanalisi degli studi controllati sui farmaci oppioidi impiegati nel trattamento del dolore episodico intenso[3]. Come è noto per questa indicazione abbiamo a disposizione varie formulazioni di fentanyl somministrabili al bisogno attraverso varie vie (intranasale, intramucosale, sublinguale, ecc.), ma mancano studi controllati ben fatti per poter scegliere il farmaco migliore, ammesso che le modeste differenze nella farmacocinetica di queste formulazioni possano tradursi in un diverso beneficio sia di efficacia che di tossicità. Purtroppo infatti l'unico studio finora pubblicato è uno studio industria-sponsored, non in cieco fra fentanyl intranasale e fentanyl transmucosale orale i cui risultati proprio perché non eseguito in doppio cieco non possono essere considerati come una prova della superiorità di una formulazione rispetto all'altra.

Finora scarsa attenzione è stata rivolta alla valutazione e al trattamento del dolore dovuto alle terapie delle neoplasie e alle procedure diagnostiche del cancro (ad esempio, embolizzazioni delle neoplasie, toracentesi, inserzione di nefrostomie, biopsie midollari ed ossee, agobiopsie transtoraciche, punture lombari, ecc.). Ciò potenzialmente potrebbe causare la somministrazione di trattamenti subottimali. Questo è stato oggetto di una revisione della letteratura in cui si sottolinea la necessità di eseguire studi in questi tipi di dolore[4].

Prevenzione della nausea e vomito da chemioterapia

Le linee guida pubblicate da varie organizzazioni internazionali (ESMO/MASCC, ASCO, ecc.) raccomandano per prevenire la nausea ed il vomito acuto (prime 24 ore dopo la chemioterapia) indotti da cisplatino o da antracicline più ciclofosfamide, in donne affette da carcinoma della mammella, un regime a tre farmaci includenti una dose singola di un 5-HT3 antagonista più desametasone più aprepitant (o fosaprepitant) somministrati prima della chemioterapia. Nel 2014 sono stati pubblicati vari studi controllati con nuovi NK1 antagonisti quali il netupitant (approvato recentemente dalla FDA in combinazione in unica compressa con palonosetron) ed il rolapitant. Gli studi hanno confrontato il NK1 antagonista aggiunto al 5-HT3 antagonista e al desametasone versus il 5-HT3 antagonista più desametasone da soli[5-9]. Consi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.145.114 Tue, 23 Apr 2024, 21:52:44

derando anche gli studi sull'aprepitant l'aggiunta di un NK1 antagonista aumenta la risposta completa (non vomito né terapie di salvataggio) nelle prime 24 ore dal 4% al 15% nei pazienti sottoposti a cisplatino e dal 3% al 7% nelle pazienti con carcinoma della mammella sottoposte a AC/EC rispetto alla combinazione del 5-HT3 antagonista più desametasone senza NK1 antagonista. Questo aumento non solo è statisticamente significativo ma anche clinicamente rilevante perché impatta sull'incidenza dell'emesi ritardata (giorni 2-5) dello stesso ciclo di chemioterapia e sull'incidenza dell'emesi acuta e ritardata dei cicli di chemioterapia successivi. Purtroppo al momento non sono stati eseguiti studi di confronto per identificare differenze di efficacia e tossicità tra i tre NK1 antagonisti. Pertanto quando questi farmaci saranno disponibili, la scelta dovrebbe essere basata sul loro rispettivo costo d'acquisto. Infine una nota polemica rispetto agli enti regolatori: quando la smetteranno di suggerire studi non etici come quelli sopra riportati all'industrie farmaceutiche? Non sarebbe opportuno registrare i nuovi farmaci con studi di confronto versus i trattamenti standard che comprendevano in questi casi anche un NK1 antagonista?

Nel 2014 sono stati pubblicati tre studi sull'uso dell'aprepitant in associazione con altri antiemetici che dovrebbero portare ad aggiornare le linee guida attualmente esistenti. Uno studio randomizzato doppio cieco di fase III in 297 pazienti con carcinoma ovarico, dell'endometrio e della cervice uterina, sottoposti per la prima volta a chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, sono stati randomizzati a ricevere aprepitant o placebo in associazione con un 5-HT3 antagonista più desametasone[10]. L'endpoint primario dello studio era la percentuale di risposte complete, di assenza di vomito e di assenza di nausea significativa nei giorni 1-5 dopo la chemioterapia. L'aggiunta dell'aprepitant ha migliorato significativamente la risposta completa (61,6% versus 47,3% dei pazienti), l'assenza di vomito (78,2% versus 54,8%) e di nausea significativa (85,4% versus 74,7%).

In uno studio doppio-cieco 302 pazienti pediatrici* sottoposti a chemioterapia moderatamente/altamente emetogena sono stati randomizzati a ricevere aprepitant (125 mg giorno 1 e 80 mg giorni 2 e 3 se di età compresa tra 12 e 17 anni, 3 mg/kg giorno 1 e 2 mg/kg giorni 2 e 3 se di età compresa tra 6 mesi e < 12 anni) o placebo ambedue associati ad ondansetron[11]. Il desametasone era aggiunto a discrezione dell'investigatore. L'endpoint primario era la percentuale di risposta completa nei giorni 2-5 dopo la chemioterapia. L'aprepitant aumentava significativamente la risposta completa (50,7% versus 26,0% nei giorni 2-5, 66,4% versus 52,0% nel giorno 1 e 40,1% versus 21,3% nei giorni 1-5).

In un altro studio doppio-cieco in 362 pazienti con mieloma multiplo sottoposti a terapia con alte dosi di melphalan (100 mg/m^2 giorni 1 e 2) e trapianto di midollo autologo il giorno 4 sono stati randomizzati a ricevere aprepitant (125 mg giorno 1 e 80 mg giorni 2-4**) più granisetron (2 mg os giorni 1-4) e desametasone (4 mg os giorno 1 e 2 mg os giorni 2 e 3) o granisetron alle stesse dosi più desametasone (8 mg os giorno 1 e 4 mg os giorni 2 e 3)[12]. L'endpoint primario dello studio era la percentuale di risposta completa nei giorni 1-5 dopo la somministrazione di melphalan. L'aggiunta dell'aprepitant aumentava significativamente la risposta completa (58% versus 41% dei pazienti), la percentuale di pazienti senza vomito (78% versus 65%) e di pazienti senza nausea significativa (94% versus 88%).

Infine si ricordano i risultati dello studio del gruppo italiano per la ricerca sugli antiemetici che ha presentato all'ASCO uno studio che ha dimostrato in pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino e trattati tutti con aprepitant, ondansetron e desametasone per prevenire il vomito acuto, la simile efficacia dell'aprepitant e della metoclopramide, ambedue associati al desametasone, nel controllo del vomito ritardato[13].

Infezioni

L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ha recentemente pubblicato le raccomandazioni per la prevenzione dell'influenza[14]. I pazienti neoplastici essendo immunosoppressi possono avere una risposta immunologica subottimale al vaccino dell'influenza. Purtroppo l'effetto del vaccino nei pazienti con tumori solidi non è stato sufficientemente studiato così come poco si conosce circa il tempo ottimale per somministrarlo durante il trattamento chemioterapico. In ogni caso essendo la vaccinazione il metodo più efficace per prevenire l'influenza questa deve essere raccomandata a tutti i pazienti per ridurre il rischio di contrarre l'infezione.

La chemioterapia precauzionale con taxani e antracicline in pazienti con carcinoma della mammella ha un alto rischio di neutropenia febbrile, specie nei primi due cicli, e richiede una profilassi con G-CSF (granulocyte colony-stimulating factors) che da risultati preliminari sembravano più efficaci quando somministrati all'inizio della chemioterapia. Su queste basi è stato pianificato uno studio che ha randomizzato i pazienti a ricevere G-CSF per soli due cicli versus G-CSF per tutti i cicli di chemioterapia[15]. Lo studio è stato interrotto dopo l'inclusione di 162 pazienti perché ad un'analisi ad interim si è evidenziato che la neutropenia febbrile insorgeva nel 10% dei pazienti che ricevevano G-CSF tutti i cicli versus 36% in chi li riceveva per soli 2 cicli.

Una monoterapia antibiotica empirica è la terapia standard della neutropenia febbrile, ma può essere inadeguata per infezioni causate da batteri multiresistenti specie in pazienti con neoplasie ematologiche. In uno studio 390 pazienti sono stati randomizzati a ricevere piperacillina-tazobactam 4,5 grammi ev ogni 8 ore ± tigeciclina (50 mg ev due volte al giorno)[16]. La combinazione ha indotto un successo (risoluzione della febbre) nel 67,9% versus 44,3% dei pazienti ed era superiore anche in pazienti con batteriemia e in pazienti con infezione clinicamente documentata. La mortalità e gli effetti collaterali erano simili in ambedue i bracci di trattamento.

* La sicurezza e l'efficacia di aprepitant o fosaprepitant in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. MSD non raccomanda un uso dei suoi prodotti differente da quanto specificato in RCP.

** EMEND è indicato per tre giorni nel contesto di una terapia di associazione. MSD non raccomanda posologie diverse da quelle riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.145.114 Tue, 23 Apr 2024, 21:52:44

Prevenzione e trattamento del tromboembolismo venoso

Comprende la prevenzione ed il trattamento delle trombosi venose profonde e dell'embolia polmonare che sono condizioni comuni e potenzialmente letali. Le eparine a basso peso molecolare e gli antagonisti della vitamina K hanno permesso il trattamento ambulatoriale delle trombosi venose profonde e talora anche dell'embolia polmonare nella fase acuta. Lo sviluppo di nuovi anticoagulanti somministrabili per via orale potrebbe permettere un'ulteriore semplificazione della terapia. I farmaci anticoagulanti sono inibitori diretti del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) e del fattore IIa (dabigatran)[17]. I vantaggi di questi farmaci sono: l'uso per via orale, hanno un rapido inizio di attività, non inducono restrizioni dietetiche nei pazienti, hanno poche interazioni con i farmaci e, soprattutto, non necessitano di monitoraggio laboratoristico. Gli svantaggi sono rappresentati da una limitata esperienza clinica, dalla mancanza di test di laboratorio di efficacia validati, dalla mancanza di farmaci che ne blocchino l'efficacia, dal doverli usare con cautela nei pazienti con insufficienza renale e dalla necessità di alti livelli di compliance dato che la più breve emivita aumenta i rischi se non si assumono tutte le dosi.

Recentemente è stata fatta una revisione dell'uso di questi farmaci nei pazienti oncologici[18]. Un ostacolo al loro uso è rappresentato dall'aumentato rischio trombotico ed emorragico dei pazienti con cancro già in condizioni basali, dalla propensione dei pazienti neoplastici a rapidi cambiamenti della funzione renale ed epatica e dalla mancanza di farmaci in grado di bloccare l'efficacia dei nuovi anticoagulanti. Inoltre molti farmaci antitumorali, e non solo, interagiscono significativamente con l'enzima CYP3A4 e/o con la P glicoproteina di trasporto che può alterare il livello di anticoagulazione e predisporre a complicanze emorragiche e trombotiche. Pertanto, in assenza di dati di efficacia e tossicità in pazienti con cancro i nuovi anticoagulanti dovrebbero essere usati con cautela e solo dopo un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici.

Una revisione della letteratura ha sottolineato come le tromboflebiti superficiali agli arti inferiori tendono a recidivare, estendersi o progredire a trombosi venose profonde nel 10% dei pazienti nonostante il trattamento[19]. Fondaparinux 2,5 mg sottocute 1 volta al giorno per 45 giorni induce rispetto al placebo minori rischi di trombosi venose profonde sintomatiche e minori estensioni o recidive di trombosi venose superficiali senza aumentare il rischio di emorragie. Le eparine a basso peso molecolare ed i FANS danno risultati simili ma i dati sulle trombosi venose profonde sintomatiche con questi farmaci non sono definitivi.

Infine uno studio in 70 pazienti con neoplasia non ematologica che ha randomizzato i pazienti a ricevere un PICC (catetere venoso centrale inserito perifericamente) o un port per somministrare la chemioterapia[20]. L'endpoint primario era l'insorgenza di complicazioni maggiori che richiedevano la rimozione del catetere venoso centrale. Il port presentava meno complicazioni (12% versus 29%). Anche la percentuale di complicanze maggiori era inferiore con il port (6% versus 20%). I costi e l'impatto sulla qualità di vita erano simili.

Prevenzione della perdita di fertilità

Nel 2014 il *Lancet* ha pubblicato due importanti revisioni della letteratura sulla preservazione della fertilità in pazienti neoplastici maschi[21] e femmine[22]. Nel maschio il trattamento del cancro ed in particolar modo gli agenti alchilanti e la radioterapia, che causano perdita delle cellule germinali, possono compromettere la fertilità. Di conseguenza varie strategie di preservazione della fertilità sono state studiate di cui la criopreservazione dello sperma è un metodica efficace spesso sottoutilizzata per salvaguardare gli spermatozoi. Nelle donne, l'interesse alla preservazione della fertilità è cresciuto con l'aumentare delle percentuali di guarigione di giovani donne. La criopreservazione del tessuto ovarico, la protezione farmacologica delle ovaie dagli agenti antitumorali, il trapianto di follicoli fino alle più recenti tecniche di vitrificazione e maturazione degli ovociti in vitro rappresentano tecniche promettenti ma ancora sperimentali.

In alcuni studi per prevenire la perdita di fertilità è stato utilizzato un farmaco LH-RH agonista in grado di determinare una castrazione chimica che in teoria potrebbe prevenire il danno indotto dalla chemioterapia sull'ovaie. In un importante studio presentato all'ASCO 2014 è stato somministrato ogni mese il goserelin per 4 dosi consecutive a partire da sette giorni prima dell'inizio della chemioterapia in 135 donne con carcinoma della mammella in premenopausa con recettori ormonali negativi[23].

L'endpoint primario dello studio era l'insufficienza ovarica precoce caratterizzata da amenorrea da almeno 6 mesi e livelli postmenopausali di FSH. Questa è stata osservata nel 22% (15/69) delle donne sottoposte a sola chemioterapia e nell'8% (5/66) di quelle trattate con chemioterapia piu goserelin.

Ma il risultato più interessante e finora mai descritto è stato l'impatto del goserelin sulla fertilità della donna, che era un endpoint secondario dello studio. Circa lo stesso numero di pazienti in ambedue i bracci di trattamento aspiravano ad avere una gravidanza. In questo studio la gravidanza si raggiungeva nel 21% delle pazienti sottoposte a chemioterapia più goserelin rispetto all'11% di quelle che facevano solo chemioterapia.

Dopo circa 4 anni dal trattamento la sopravvivenza libera da progressione di malattia (89% versus 78%) e la sopravvivenza globale (92% versus 82%) erano superiori nelle pazienti sottoposte a goserelin. Ovviamente non essendo lo studio pianificato per osservare differenze indotte dal goserelin in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale tali risultati dovranno essere confermati da altri studi.

Sintomi vaginali

Donne in post-menopausa affette da pregressa neoplasia ginecologica o della mammella spesso lamentano sintomi di atrofia vaginale e difficoltà a raggiungere un'adeguata soddisfazione sessuale. Uno studio ha randomizzato 441 donne con ≥ moderata secchezza vaginale o dolore a ricevere un emolliente vaginale rappresentato da 3,25 o 6,5 mg di deidroepiandrosterone o placebo (147 pazienti per ogni gruppo) applicato quotidianamente tramite una siringa preriempita per 12 settimane prima di andare a letto[24]. I sintomi miglioravano

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.145.114 Tue, 23 Apr 2024, 21:52:44

in tutti e tre i bracci di trattamento (-1,4; -1,6; e -1,3 rispettivamente con 3,25; 6,5 e placebo). La dose di 6,5 rispetto al placebo migliorava significativamente tutti gli aspetti della funzione sessuale a 12 settimane eccetto l'orgasmo. La tossicità di grado 2/3 non era differente tra i trattamenti anche se i cambi di voce e la cefalea erano superiori nelle pazienti sottoposte al deidroepiandrosterone.

Difosfonati

È stato eseguito uno studio in 403 donne affette da metastasi ossee di carcinoma della mammella che sono state randomizzate, dopo avere ricevuto terapia con acido zoledronico o pamidronato somministrati ogni mese per almeno 9 mesi, a ricevere acido zoledronico ogni 4 settimane (terapia standard) versus acido zoledronico ogni 12 settimane per via endovenosa[25]. Questo era uno studio di non inferiorità. Ad un follow-up mediano di 11,9 mesi gli eventi scheletrici (ipercalcemia, fratture ossee vertebrali e non vertebrali, radioterapia su lesioni ossee o chirurgia per lesioni ossee) erano osservati nella stessa percentuale di pazienti (22% versus 23,2%) così come non significativamente differente era il tempo al primo evento scheletrico. Gli effetti collaterali dei due trattamenti erano simili ma meno insufficienza renale (7,9% versus 9,6%) e meno osteonecrosi della mandibola (0 versus 2) erano osservate nelle pazienti sottoposte ad acido zoledronico ogni 12 settimane.

Anoressia

La anoressia/cachessia è una condizione debilitante caratterizzata da scarso appetito e diminuzione del peso corporeo principalmente dovuto alla perdita di massa corporea magra. I trattamenti finora disponibili hanno limitata efficacia e potenziali rischi specie in pazienti con neoplasie avanzate. La grelina produce il rilascio dell'ormone della crescita stimolando così molteplici *patways* che regolano il peso corporeo, la massa corporea magra, l'appetito ed il metabolismo. L'anamorelina, un agonista dei recettori della grelina attivo per via orale, è stata valutata in due studi randomizzati doppio-cieco (ROMANA 1 e ROMANA 2) versus placebo in 979 pazienti con carcinoma del polmone non microcitoma non resecabile stadio IIIB e IV con cachessia (perdita di peso ≥ 5% entro i precedenti 6 mesi o indice di massa corporea (BMI) < 20 kg/m^2) quasi tutti sottoposti a chemioterapia o radioterapia[26]. Gli endpoint co-primari erano le modifiche a 12 settimane rispetto alle condizioni basali della massa corporea magra e della forza nella mano non dominante, mentre endpoint secondari erano le modifiche nel tempo del peso, della qualità di vita e della sopravvivenza globale. L'anamorelina a dosi di 100 mg al giorno per 12 settimane ha aumentato significativamente la massa corporea magra (+1,10 kg versus 0,44 kg in ROMANA 1 e + 0,75 kg versus – 0,96 kg in ROMANA 2) il peso corporeo (+ 2,20 kg versus 0,14 kg e + 0,95 versus + 0,57 kg, rispettivamente). L'anamorelina non ha migliorato la forza nella mano non dominante ma ha migliorato i sintomi dei pazienti. Il trattamento è stato ben tollerato: gli effetti collaterali più importanti sono stati iperglicemia nel 5,3% e nausea nel 3,8% dei pazienti nello studio ROMANA 1 e iperglicemia nel 4,2% e diabete mellito nel 2,1% nello studio ROMANA 2.

Neurotossicità periferica

Nel 2014 sono state pubblicate le linee guida dell'ASCO sulla prevenzione ed il trattamento della neuropatia periferica in pazienti con cancro[27]. Sono stati valutati 48 studi randomizzati, studi eterogeni spesso con campione di pazienti insufficiente per evidenziare differenze clinicamente importanti. I differenti endpoint primari utilizzati negli studi così come i differenti strumenti utilizzati per valutare la neurotossicità periferica spesso non permettono un confronto tra loro. Sulla base delle poche evidenze di buona qualità disponibili non si possono raccomandare farmaci per la prevenzione della neuropatia periferica indotta da chemioterapia. Per quanto riguarda invece il trattamento si suggerisce l'uso della duloxetina. Infine, sebbene gli studi non siano conclusivi riguardo gli antidepressivi, la gabapentina ed un gel per uso topico contenente baclofen, amitriptilina e ketamina questi trattamenti si possono utilizzare sulla base di evidenze disponibili in altre condizioni di neuropatia periferica.

Nel 2014 è stato pubblicato per esteso il lavoro sui sali di calcio e magnesio nella prevenzione della neuropatia periferica da oxaliplatino. In questo studio 353 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto sottoposti a chemioterapia con FOLFOX sono stati randomizzati a ricevere Ca/Mg prima e dopo oxaliplatino o CA/Mg solo prima o placebo[28]. L'endpoint primario era la neurotossicità cumulativa misurata con il modulo sulla neurotossicità indotta dalla chemioterapia del questionario EORTC sulla qualità di vita. Non vi erano differenze significative tra i tre bracci dello studio nella neurotossicità cumulativa né nel tempo alla insorgenza di neuropatia di grado 2. Nessuna efficacia infine era evidente nel ridurre la neuropatia acuta con sali di Ca/Mg.

Sono stati pubblicati inoltre altri due studi con risultati negativi. In uno di questi, 185 pazienti sottoposti a paclitaxel e carboplatino sono stati randomizzati a ricevere glutatione 1,5 gr/m^2 ev o placebo 15 minuti prima della chemioterapia[29]. L'endpoint primario era la neuropatia periferica misurata dal modulo del questionario EORTC sulla qualità di vita. Non vi erano differenze significative nella neurotossicità periferica, nella incidenza della sindrome dolorosa acuta da paclitaxel e nel tempo alla progressione della malattia. La tollerabilità dei due trattamenti era simile.

In un altro studio 462 pazienti che hanno completato la chemioterapia da almeno un mese e con dolore da neuropatia periferica indotta dalla chemioterapia ≥ 4 sono stati randomizzati a ricevere una crema applicata nelle aree con dolore due volte al giorno contenente amitriptilina al 4% e ketamina al 2% o placebo[30]. Dopo 6 settimane non vi era una riduzione significativa dei sintomi della neuropatia periferica fra i due trattamenti.

Fatigue

Tutti i farmaci studiati per il trattamento della fatigue da cancro (psicostimolanti come il metilfenidato, dexmetilfenidato, dexanfetamina, antidepressivi, inibitori dell'acetilcoli-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.145.114 Tue, 23 Apr 2024, 21:52:44

nesterasi come il donepezil, L-carnitina e coenzima Q) hanno dato risultati negativi eccetto il desametasone dimostratosi utile nel migliorare la fatigue nei pazienti terminali. È pertanto necessario studiare popolazioni di pazienti più selezionate (fatigue di tutti i gradi versus fatigue di grado moderato-severo versus fatigue di grado severo; pazienti sottoposti a chemioterapia versus pazienti sottoposti a radioterapia versus pazienti terminali versus pazienti lungo sopravviventi) e fare più studi fisiopatologici per identificare i mediatori della fatigue. Nel 2014 è stato pubblicato uno studio randomizzato doppio-cieco che ha valutato il modafinil versus placebo in 208 pazienti con NSCLC. Sono stati arruolati nello studio pazienti con performance status secondo ECOG 0-2, non trattati con chemioterapia o radioterapia nelle ultime 4 settimane e con fatigue ≥ 5 in una scala d 0 A 10[31]. Il modafinil era somministrato a dosi di 100 mg nei giorni 1-14 e 200 mg nei giorni 15-28. L'endpoint primario erano le modifiche della fatigue al giorno 28 valutate con il questionario FACIT-fatigue. Purtroppo lo score migliorava con ambedue i trattamenti ma senza differenze significative tra di loro.

Diarrea da chemioterapia

In uno studio randomizzato 139 pazienti con carcinoma del colon-retto che iniziavano terapia adiuvante o per metastasi con fluorouracile, capecitabina e/o irinotecan sono stati randomizzati a ricevere octreotide LAR 30 mg intramuscolo ogni 4 settimane con inizio al primo ciclo di chemioterapia e poi continuato per 6 mesi o il trattamento di scelta in caso di diarrea[32]. Diarrea era osservata in una percentuale non diversa tra i due gruppi di pazienti (76,1% trattati con octreotide LAR versus 78,9% trattati se compariva diarrea) così come non significativa era la percentuale di ospedalizzazioni, di pazienti che necessitavano idratazione ev e la loro qualità di vita.

Mucosite

Nel 2014 sono state aggiornate le linee guida del MASCC/ISOO per il trattamento delle mucositi secondarie a trattamenti antitumorali[33]. Per la mucosite gastrointestinale sono raccomandati i seguenti trattamenti: — Amifostina ev per prevenire la proctite da radioterapia; — Octreotide >100μg sc due volte al giorno per diarrea da chemioterapia (standard o alte dosi) resistente alla loperamide. Sono invece suggeriti i seguenti trattamenti: — Amifostina ev per prevenire esofagite da chemioterapia ± radioterapia nel NSCLC; — clistere di sucralfato per proctite cronica sanguinante da radioterapia; — Sulfasalazina 500 mg x 2 volte al giorno per prevenire enteropatia da radioterapia sulla pelvi; — Probiotici contenenti Lactobacillus per prevenire diarrea da chemioterapia e/o radioterapia per una neoplasia pelvica.

Nel trattamento della mucosite orale sono invece raccomandati: — Crioterapia orale (30 minuti) per prevenire mucosite da bolo di fluorouracile; — Palifermina (60 mg/kg/al giorno) tre giorni prima e tre giorni dopo il trapianto di midollo; — Laserterapia a basso voltaggio per prevenire mucosite indotta da alte dosi di chemioterapia con o senza irradiazione totale corporea; — *patient controlled* analgesia con morfina per dolore da mucosite orale in pazienti sottoposti a trapianto di midollo; — Sciacqui di benzidamina per prevenire mucosite in pazienti con neoplasia testa-collo sottoposti a dosi moderate di radioterapia senza chemioterapia. Sono invece trattamenti suggeriti: — Igiene orale; — Crioterapia orale per alte dosi di melphalan ± irradiazione totale corporea (trapianto); — Laserterapia a basso voltaggio per radioterapia senza chemioterapia (testa-collo); — Fentanyl transdermico per dolore in pazienti sottoposti a chemioterapia (standard o alte dosi) con o senza irradiazione corporea totale; — Sciacqui di morfina al 2% per dolore da radioterapia più chemioterapa (testa-collo); — Sciacqui di doxepina 0,5% per dolore da mucositi; — Supplementi di zinco per mucosite da radioterapia o radioterapia più chemioterapia.

Tossicità cutanea

Il trattamento della sindrome mano-piede, relativamente frequente in pazienti sottoposti a capecitabina, doxorubicina liposomiale, sorafenib ed altre *targeted therapies*, è essenziale per evitare interruzioni del trattamento o ritardi nella sua somministrazione. Una metanalisi ha esaminato 10 studi pubblicati: il celecoxib è più efficace del placebo nella sindrome mano-piede di grado moderata-severa e di tutti i gradi[34]. La piridossina e la formulazione in crema di urea e acido lattico non sono efficaci. Nessun farmaco è stato provato efficace nella sindrome mano-piede lieve.

Broncorrea

È definita come la produzione di più di 100 ml al giorno di sputo acquoso; le secrezioni possono raggiungere anche 9 litri al giorno. È tipicamente associata con neoplasie, in particolare il carcinoma bronchioloalveolare specie mucinoso o le metastasi polmonari. Gefitinib ed erlotinib possono migliorare o talora risolvere la broncorrea nei pazienti con carcinoma bronchioloalveolare in meno di una settimana[35]. Gli inibitori dell'EGFR possono ridurre la produzione di mucina inibendo la sintesi di MUC5AC nelle cellule secernenti mucina.

Sono stati anche segnalati pazienti con broncorrea che hanno ottenuto dei benefici dall'associazione di macrolidi più steroidi, o dall'inalazione di indometacina. Infine, un articolo riporta una paziente affetta da carcinoma bronchioloalveolare del polmone con importante broncorrea in cui l'octreotide somministrato ev in infusione continua o per via sottocutanea è stato in grado di controllare la broncorrea[36]. •

Bibliografia

1. *Paulsen Ø, Klepstad P, Rosland JH, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. J Clin Oncol 2014; 32: 3221-8.*
2. *Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. J Pain Symptom Manage 2014; 47: 57-76.*
3. *Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesic for the management of breakthrough cancer pain episodes. J Pain Symptom Manage 2014; 47: 772-85.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.145.114 Tue, 23 Apr 2024, 21:52:44

4. Ripamonti CI, Bossi P, Santini D, Fallon M. Pain related to cancer treatments and diagnostic procedures: a no man's land? Ann Oncol 2014; 25: 1097-1100.
5. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized, dose-ranging pivotal study. Ann Oncol 2014; 25: 1340-1346.
6. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol 2014; 25: 1328-33.
7. Rapoport BL, et al. Phase III trial results for rolapitant, a novel NK-1 receptor antagonist, in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in subjects receiving highly emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2014; 32: 636s (abstract 9638).
8. Chasen MR, et al. Phase III results (PO4832) for rolapitant, a novel NK-1 antagonist, in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl. 5): v38 (abstract LBA47_PR).
9. Schnadig ID, et al. Phase 3 trial results for rolapitant, a novel NK-1 receptor antagonist, in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in subjects receiving moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2014; 32: 635s (abstract 9633).
10. Yahata H, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in Japanese gynecologic patients receiving paclitaxel and carboplatin. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl. 5): abstract 1481PD.
11. Chang H, et al. Aprepitant for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. Support Care Cancer 2014; 22 (Suppl.1): 103s, abstract 0286.
12. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K, et al. Aprepitant, granisetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. J Clin Oncol 2014; 32: 3413-20.
13. Roila F, et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for preventing cisplatin-induced delayed emesis: a randomized double-blind study. J Clin Oncol 2014; 32: 602s, abstract 9503.
14. Pedrazzoli P, Baldanti F, Donatelli I, et al. Vaccination for seasonal influenza in patients with cancer: recommendations of the Italian Society of Medical Oncology (AIOM). Ann Oncol 2014; 25: 1243-7.
15. Arts MJ, Peters FP, Mandigers CM, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. J Clin Oncol 2013; 31: 4290-6.
16. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. J Clin Oncol 2014; 31: 1463-71.
17. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. JAMA 2014; 311: 717-28.
18. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patients. Oncologists 2014; 19: 82-93.
19. Di Nisio M, Middeldorp S. Treatment of lower extremity superficial thrombophlebitis. JAMA 2014; 311: 729-30.
20. Patel GS, Jain K, Kumar R, et al. Comparison of peripherally inserted central venous catheters (PICC) versus subcutaneously implanted port-chamber catheters by complication and cost for patients receiving chemotherapy for non-haematological malignancies. Support Care Cancer 2014; 22: 121-8.
21. Tournaye H, Dohle GR, Barratt CL. Fertility preservation in men with cancer. Lancet 2014; 384: 1295-301.
22. De Vos M, Smitz J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. Lancet 2014; 384: 1302-10.
23. Moore HCF, et al. Phase III trial (prevention of early menopause study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: an international intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG and CALGB (Alliance). J Clin Oncol 2014; 32: 6s, abstract LBA505.
24. Burton DL, et al. Impact of vaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on vaginal symptoms in female cancer survivors: trial N10C1 (Alliance). J Clin Oncol 2014; 32: 603s, abstract 9507
25. Hortobagyi GN, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32 602s, abstract LBA500.
26. Temel J, et al. Anamorelin for the treatment of cancer anorexia-cachexia in NSCLC: results from the phase III studies ROMANA 1 and 2. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl.1): v39 abstract 14840-PR.
27. Hershaman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines. J Clin Oncol 2014; 32: 1941-67.
28. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/ Alliance). J Clin Oncol 2014; 32: 997-1003.
29. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance Trial N08CA – the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy. Cancer 2014; 120: 1890-7.
30. Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. Support Care Cancer 2014; 22: 1807-14.
31. Spathis A, Fife K, Blackhall F, et al. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer. Results of a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol 2014; 32: 1882-8.
32. Hoff PM, Saragiotto DF, Barrios CH, et al. Randomized phase III exploring the use of long-acting release octreotide in the prevention of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: the LARCID trial. J Clin Oncol 2014; 32: 1006-11.
33. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 2014; 120: 1453-61.
34. Macedo LT, Lima JP, dos Santos LV, Sasse AD. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials. Support Care Cancer 2014; 32: 1585-93.
35. Rubiales AS, de la Cruz V, Berezo JÁ, Torres MÁ. Erlotinib or gefitinib as first-choice therapy for bronchorrea in bronchioloalveolar carcinoma. J Pain Symptom Manage 2014; 47: e7-9.
36. Pahuja M, Shepherd RW, Lyckholm LJ. The use of octreotide to manage symptoms of bronchorrea: a case report. J Pain Symptom Manage 2014; 47: 814-8.