

ASCO 2016: novità sulla terapia di supporto/palliativa

**Fausto Roila,
Maria Francesca Currà,
Chiara Scafati**

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



Dolore

Il primo studio che ci piace segnalare è uno studio di fase III che ha valutato un antagonista dei recettori μ per gli oppiacei ad azione periferica, la naldemedina, sviluppata per trattare la costipazione indotta da oppiacei, uno degli effetti collaterali più frequenti¹. Lo studio doppio cieco, placebo-controllato, ha incluso pazienti con un numero inferiore a 5 movimenti intestinali spontanei nell'arco di due settimane randomizzati a ricevere naldemedina 0,2 mg per via orale/die o placebo. L'endpoint principale dello studio era la percentuale di pazienti con ≥ 3 movimenti intestinali spontanei alla settimana e un aumento rispetto al basale di ≥ 1 movimento intestinale spontaneo in un periodo di 2 settimane. Sono entrati nello studio 193 pazienti. La naldemedina ha aumentato significativamente la percentuale di movimenti intestinali spontanei dal 34,4% al 71,1%. La frequenza di movimenti intestinali spontanei migliorava notevolmente con naldemedina (5,16 *versus* 1,54), così come la sensazione di evacuazione incompleta che si accompagna a movimenti intestinali spontanei (2,76 *versus* 0,71) e i movimenti intestinali spontanei senza sforzo (3,85 *versus* 1,17). L'incidenza di eventi collaterali aumentava con la naldemedina rispetto al placebo (44,3% *versus* 26,0%); la diarrea era il solo effetto collaterale osservato in più del 5% dei pazienti (19,6% *versus* 7,3%). In conclusione la naldemedina migliora significativamente la costipazione indotta da oppiacei ed è generalmente ben tollerata.

Uno degli effetti collaterali del pegfilgrastim è il dolore lieve-moderato. Nella pratica clinica per trattare il dolore si utilizza sia un antiinfiammatorio non steroideo che un antiistaminico anche se i dati di efficacia sono scarsi. Uno studio randomizzato, non doppio cieco, è stato eseguito in 600 pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a ≥ 4 cicli di chemioterapia adiuvante o neoadiuvante che ricevevano il pegfilgrastim per ridurre il rischio di neutropenia febbrile². Le pazienti erano randomizzate a ricevere una profilassi con naproxen 500 mg os x 2/die, loratadina 10 mg os/die iniziata il giorno della somministrazione del pegfilgrastim e continuata per 5 giorni o una non profilassi in ognuno dei 4 cicli di chemioterapia. L'endpoint primario era la percentuale di dolore osseo di tutti i gradi al 1° ciclo di chemioterapia che era non

significativamente differente fra i tre bracci (40,3%, 42,5% e 46,6%, rispettivamente) così come la percentuale di pazienti con dolore osseo di grado 3/4 (3,1% *versus* 4,5% *versus* 4,7%). Vi era un trend alla riduzione della media del dolore osseo riferito dal paziente trattato con naproxen e loratadina rispetto al non trattamento (1,8%, 1,7% e 2,2%, rispettivamente). La percentuale di pazienti con effetti collaterali, specie di tipo gastrointestinale, era superiore con naproxen rispetto alla loratadina (10,9% *versus* 0,5%). Lo studio è purtroppo negativo. Va aggiunto che uno studio simile, anche se di fase II, richiede il doppio-cieco per poter interpretare i risultati.

Neuropatia periferica

Alcuni studi hanno esaminato l'impatto di varie strategie nel prevenire/trattare la neuropatia periferica indotta da vari trattamenti antitumorali. Uno studio ha esaminato le correlazioni fra comorbidità e lo sviluppo di una neuropatia periferica in pazienti sottoposti a una chemioterapia a base di taxani³. Sono entrati nello studio i pazienti che hanno partecipato a studi di fase II/III dello SWOG sottoposti a taxani dal 1999 al 2011. Le comorbidità considerate erano: diabete, ipotiroidismo, ipertensione, ipercolesterolemia, infezioni da varicella-zoster, malattie autoimmuni e malattie vascolari periferiche. Di 1401 pazienti inclusi nell'analisi 251 (18%) presentavano una neuropatia periferica di grado 2-4. I pazienti sottoposti a paclitaxel presentavano più frequentemente neuropatia (25% *versus* 12%) rispetto a quelli trattati con docetaxel. Per ogni aumento di un anno di età il rischio di neuropatia periferica aumentava del 4%. Il rischio nei pazienti diabetici è doppio rispetto a pazienti non diabetici mentre il rischio nei pazienti con malattie autoimmuni è la metà rispetto a pazienti non affetti da malattie autoimmuni. In conclusione l'età e la storia di diabete sono fattori prognostici indipendenti dello sviluppo di neuropatia periferica.

Uno studio ha valutato l'attività di guanti e calzini ghiacciati posizionati nella mano e nel piede dominante per 90 minuti in pazienti con carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia con paclitaxel per almeno 12 cicli (80 mg/m² dose)⁴. La mano ed il piede non dominante servivano come braccio di controllo. L'endpoint primario dello studio era l'in-

cidenza di neuropatia periferica indotta da chemioterapia. Di 44 pazienti inserite nello studio 4 non rispettavano i criteri di eleggibilità e 4 non portavano a termine i 12 cicli previsti di paclitaxel. Nei 36 pazienti valutabili l'incidenza del sintomo (28% *versus* 81%) così come la sensazione di dolore, formicolii o pesantezza che interferisce con le attività quotidiane erano significativamente inferiori nelle mani e nei piedi con guanti e calzini ghiacciati. Nessun paziente sospendeva il trattamento per intolleranza al freddo. I guanti ed i calzini ghiacciati sembrano ridurre i sintomi soggettivi e obiettivi della neuropatia periferica indotta da paclitaxel. Naturalmente essendo lo studio non in doppio cieco né randomizzato sono necessari ulteriori studi per determinare il ruolo di questa tecnica.

Un altro studio ha valutato l'efficacia dell'acido alfa lipoico per via orale nella prevenzione della neurotossicità periferica da oxaliplatino⁵. Benché questo trattamento ha dimostrato proprietà neuroprotettive pochi studi sono disponibili con l'acido lipoico e l'unico studio controllato eseguito non ha permesso di giungere a conclusioni definitive essendosi verificata una perdita rilevante di pazienti durante il follow up. In questo studio doppio cieco, placebo-controllato sono stati inclusi 120 pazienti. L'acido alfa lipoico veniva somministrato alla dose di 1600 mg 2 volte die. L'endpoint primario dello studio era l'incidenza di neuropatia periferica indotta da oxaliplatino durante 6 mesi di trattamento. Solo 99 pazienti erano valutabili; in questi l'incidenza di neuropatia periferica non era significativamente differente fra l'acido alfa lipoico ed il placebo.

Il calmangafodipir ha dimostrato un'attività in modelli animali ed in uno studio di fase I nella prevenzione della tossicità neurologica periferica da oxaliplatino. Uno studio di fase II doppio cieco, placebo-controllato è stato eseguito in 173 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto sottoposti a FOLFOX-6⁶. Il calmangafodipir alla dose di 2 e 5 µg/kg (inizialmente 10 µg/kg) per via endovenosa (5 minuti) era somministrato dieci minuti prima di ogni ciclo di chemioterapia. L'endpoint primario era la tossicità neurologica dopo ogni ciclo di chemioterapia valutata con l'Oxaliplatin Sanofi Specific Scale (OSSS). Il calmangafodipir era ben tollerato. La tossicità neurologica periferica era significativamente minore con il calmangafodipir (5 µg/kg) rispetto al placebo a partire dal 3° ciclo fino all'8° ciclo di chemioterapia. Il farmaco sembra avere un'efficacia dose-dipendente persistente che non interferisce con l'attività antitumorale del FOLFOX-6. Ovviamente è necessario uno studio di fase III, attualmente in corso, per definire il ruolo del calmangafodipir.

Infine, uno studio di fase III, eseguito in 314 pazienti sottoposti a differenti chemioterapie capaci di indurre neuropatia periferica (cisplatino, taxani, alcaloidi della vinca), che ha valutato l'effetto dell'esercizio nel prevenire tale sintomo⁷. L'esercizio fisico consisteva in un programma standardizzato, individualizzato, di moderata intensità, eseguito a domicilio, di 6 settimane, di progressive camminate. L'esercizio fisico riduceva significativamente rispetto ai controlli la neuropatia periferica da chemioterapia. Gli anziani ottenevano benefici superiori a più giovani.



Fatigue

Uno studio osservazionale Italiano eseguito in 25 centri oncologici ha valutato la presenza, l'intensità e le caratteristiche della fatigue in 1394 pazienti che si presentavano presso il centro oncologico per visita di follow up o per ricevere chemioterapia, target therapies o terapia palliativa/di supporto⁸. Il 62,1% dei pazienti riferiva fatigue che in oltre il 50% dei casi persisteva da oltre 4 mesi. L'intensità della fatigue valutata con il Brief Fatigue Inventory era moderata nel 43,0% e severa nel 29,2% dei pazienti. La fatigue interferiva in maniera importante con tutti gli aspetti della qualità di vita. Solo il 13,5% dei pazienti riceveva un trattamento farmacologico che nel 86,3% dei casi era rappresentato da un corticosteroide. IL 21,7% dei pazienti era sottoposto invece a trattamenti non farmacologici come l'esercizio fisico (63,8 dei pazienti) e vari supplementi alimentari (27,6% dei pazienti).

Un altro studio ha riportato i risultati di una revisione sistematica e metaanalisi su incidenza ed intensità della fatigue negli studi che hanno confrontato pazienti sottoposti ad antagonisti del PD-1 rispetto a pazienti sottoposti a chemioterapia⁹. Sono stati valutati 2124 pazienti valutati in 5 studi randomizzati, 4 inerenti il nivolumab ed uno il pembrolizumab in pazienti affetti da melanoma e da non small cell lung cancer (NSCLC). L'incidenza di fatigue (tutti i gradi / grado 3/4) era presente nel 20,7% / 0,8% dei pazienti sottoposti ad antagonisti del PD-1 e nel 28,6% / 4,5% di quelli sottoposti a chemioterapia. Il rischio di interruzione del trattamento a causa della fatigue ed altri eventi avversi era significativamente più basso con gli antagonisti del PD-1 rispetto alla chemioterapia. Quindi il rapporto rischio /beneficio del trattamento con gli antagonisti del PD-1 è più favorevole di quello con la chemioterapia per quanto riguarda incidenza ed intensità di fatigue.

L'efficacia dello yoga, una forma di esercizio che incorpora aspetti fisici e di meditazione, sulla fatigue cancro-correlata è stata valutata in una metanalisi degli studi eseguiti in pazienti con carcinoma della mammella¹⁰. Sono stati inclusi 14 studi randomizzati controllati con un numero di pazienti variabile da 18 a 128. In questi studi erano valutati 8 diversi interventi di yoga. Il gruppo di controllo era costituito da pazienti sottoposte a terapia usuale, educazione sanitaria, terapia di supporto e training aerobico. I 14 studi erano molto eterogenei fra loro. I risultati non hanno evidenziato una differenza significativa tra lo yoga ed il gruppo di controllo nelle donne affette da cancro della mammella.

La fatigue indotta dal trattamento con regorafenib è uno dei principali effetti indesiderati del farmaco e frequente causa di interruzione del trattamento. Nella pratica clinica si somministrano corticosteroidi sebbene ci siano solo poche evidenze di efficacia. Uno studio doppio cieco, placebo-controllato, ha valutato l'efficacia del desametasone (2 mg per via orale al giorno per 4 settimane) in 74 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico sottoposti a regorafenib¹¹. L'endpoint primario era l'incidenza di fatigue e di malessere. L'incidenza di tutti i gradi di fatigue e malessere valutati con CTCAE era del 58,3% e 61,1% con desametasone e placebo e del 47,2% *versus* 58,3% con i patient reported

outcomes (PRO), rispettivamente. L'incidenza di grado 2 di fatigue e malessere era ancora più a favore del desametasone: 19,4% *versus* 38,9% dei pazienti con CTCAE e 27,8% *versus* 52,8% con PRO. In conclusione il desametasone sembra migliorare la fatigue ed il malessere indotti dal regorafenib. Sono necessari più studi in un numero più elevato di pazienti per confermare questi risultati.

Uno studio doppio cieco di fase II ha confrontato supplementi di omega-3 (olio di pesce) *versus* supplementi di omega-6 (olio di soglia) in 108 pazienti con carcinoma della mammella sopravvissuti dopo 4-36 mesi dalla fine della chemioterapia adiuvante con un punteggio di fatigue ≥ 4 ¹². Le pazienti erano randomizzate a ricevere 3 trattamenti: a) alte dosi di omega-3 (6 grammi al giorno), b) basse dosi di omega-3 (3 grammi al giorno) + basse dosi di omega-6 (3 grammi al giorno) e c) alte dosi di omega-6 (6 grammi al giorno) per sei settimane. La valutazione della fatigue prima e dopo l'intervento era misurata con il Symptom Inventory e con il Brief Fatigue Inventory. Il Symptom Inventory mostrava differenze significative a favore dei supplementi di omega-6 (-2,5, *versus* -2,1 *versus* -0,9, rispettivamente). Risultati analoghi, ma non statisticamente significativi, si osservavano con le variazioni prima-dopo del Brief Fatigue Inventory. Beneficiavano di più dei supplementi di omega-6 le pazienti con una fatigue basale più elevata (punteggio 7-10).

La minociclina è una tetraciclina con proprietà antinfiammatorie. I pazienti con NSCLC sottoposti a chemio-radioterapia combinata presentano frequentemente fatigue durante e dopo il trattamento. È stato eseguito uno studio di fase II randomizzato doppio cieco placebo-controllato in 40 pazienti in cui la minociclina era somministrata a dosi di 100 mg due volte die durante le 6-7 settimane di trattamento con radio-chemioterapia¹³. La minociclina riduceva significativamente la fatigue durante 12 settimane di valutazione (AUC per fatigue 12 settimane: 31,2 *versus* 45,0 con minociclina e placebo rispettivamente). L'analisi multivariata evidenziava un netto aumento della fatigue durante la chemio-radioterapia e una netta riduzione dopo la fine della radiochemioterapia. Inoltre confermava il beneficio della minociclina. Non vi erano eventi avversi significativamente superiori con la minociclina. Uno studio di fase III è in corso per confermare questi risultati.

Nausea e vomito

Uno studio di fase II randomizzato, doppio cieco ha valutato efficacia e tossicità di due dosi di olanzapina (10 mg e 5 mg), somministrate dopo cena per 4 giorni consecutivi, in associazione a aprepitant, palonosetron e desametasone in 153 pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino (≥ 80 mg/m²)¹⁴. L'endpoint primario era la percentuale di risposte complete (no vomito né terapie di salvataggio) nei giorni 2-5 dopo la chemioterapia. La risposta completa nei giorni 2-5 era 77,6% con 10 mg e 85,7% con 5 mg di olanzapina, differenza non statisticamente significativa. L'incidenza di sedazione era rispettivamente 53,3% con 10 mg e 45,5% con 5 mg di olanzapina. Olanzapina 5 mg è la dose da suggerire per studi di fase III.

Anemia

Uno studio ha valutato il modo ottimale di somministrare ferro in 192 pazienti con anemia ferrocarenziale trattati con chemioterapia e non sottoposti a eritropoietine. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ferro solfato 100 mg 3 volte die per 42 giorni o due somministrazioni a distanza di 21 giorni di ferro per via endovenosa (dose definita sulla base di una formula che calcolava il deficit di ferro totale)¹⁵. L'aumento medio di emoglobina a 6 settimane era non significativamente differente tra le due formulazioni di ferro (0,11 gr/dl con ferro per via endovenosa e -0,16 gr/dl con ferro per os). Un aumento di emoglobina di 1,5 gr/dl a 6 settimane era ottenuto dal 19% e dal 12% dei pazienti rispettivamente. In ambedue i bracci di trattamento 12 pazienti necessitavano di una emotrasfusione di globuli rossi. Tossicità gastrointestinale si osservava nel 41% e 44% dei pazienti, rispettivamente, mentre una reazione di ipersensibilità si è verificata in 5 pazienti tutti sottoposti a ferro per via endovenosa.

Trombosi venose profonde

Uno studio ha valutato la percentuale di recidiva di una trombosi venosa profonda (TVP) richiedente ospedalizzazione con differenti trattamenti anticoagulanti, utilizzando un database di pazienti che iniziavano terapia con eparina a basso peso molecolare, warfarin o rivaroxaban per una TVP insorta tra il 1.1.2013 ed il 31.5.2015¹⁶. In 2428 pazienti la durata della terapia anticoagulante era di 1,0, 3,5 e 3,0 mesi, rispettivamente. La percentuale di recidiva con rivaroxaban era significativamente inferiore rispetto all'eparina a basso peso molecolare (13,2% *versus* 17,1% a 6 mesi e 16,5% *versus* 22,2% a 12 mesi). Il rivaroxaban era inoltre più efficace anche rispetto al warfarin (13,2% *versus* 17,5% a 6 mesi e 15,7 *versus* 19,9% a 12 mesi). Gli autori attribuivano la maggior efficacia del rivaroxaban alla minor durata della terapia con eparina a basso peso molecolare e allo scarso controllo del warfarin.

Polmoniti da immunoterapia

Sono uno degli effetti collaterali più gravi della terapia con nivolumab e pembrolizumab la cui incidenza non è ancora chiaramente definita. L'incidenza è stata riportata da una meta-analisi dei 15 studi pubblicati con i due farmaci, che hanno arruolato complessivamente 5505 pazienti affetti da melanoma e NSCLC¹⁷. Una polmonite di tutti i gradi / alti gradi era osservata nel 2,9% / 1,8% dei pazienti con un'incremento rispetto ai controlli (rischio relativo 3,42 / 2,21, rispettivamente). L'incidenza era simile tra i due farmaci ed era superiore nei pazienti affetti da melanoma rispetto a quelli affetti da NSCLC. •

Bibliografia

1. Harada T, et al. Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10016).
2. Kirshner JJ, et al. NOLAN: a randomized phase II study to estimate the effect of prophylactic naproxen or loratadine versus no intervention on bone pain in 600 patients with early-stage breast cancer receiving chemotherapy and pegfilgrastim. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10021).
3. Hershman DL, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants in SWOG clinical trials. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10001).
4. Hanai A, et al. The effects of frozen gloves and socks on paclitaxel-induced peripheral neuropathy among patients with breast cancer. A self-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10022).
5. Vitale MG, et al. Does oral alpha lipoic acid prevent oxaliplatin-induced peripheral neuropathy? A randomized, double-blind, parallel-arm, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10017).
6. Glimelius B, et al. Persistent prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using calmagofodipir: results from a placebo-controlled randomized phase II study (PLIANT) in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10018).
7. Kleckner I, et al. A URCC NCORP nationwide randomized controlled trial investigating the effect of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in 314 cancer patients. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10000).
8. Roila F, et al. Incidence, characteristics and treatment of fatigue in oncological cancer patients in Italy: a cross-sectional study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr e21623).
9. Nishijima TF, et al. Comparison of treatment-related fatigue and tolerability between PD-1 immune checkpoint inhibitors and chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10114).
10. O'Neill M, et al. The effect of yoga interventions on cancer-related fatigue for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr e21578).
11. Miyamoto Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of prophylactic dexamethasone therapy for fatigue and malaise due to regorafenib in patient with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10127).
12. Peppone LJ, et al. Omega-3 supplementation versus omega-6 supplementation for fatigue among breast cancer survivors: a URCC NCORP RCT. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10128).
13. Minocycline to reduce chemoradiation-related fatigue in patients with non-small cell lung cancer: a phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10017).
14. Hashimoto H, et al. A double-blind randomized phase II study of 10 versus 5 mg olanzapine for emesis induced by highly emetogenic chemotherapy with cisplatin. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10111).
15. Noronha V, et al. Phase III randomized controlled trial comparing intravenous iron sucrose to oral ferrous sulphate (without erythropoiesis stimulating agents) in the treatment of cancer related iron deficiency anemia. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10136).
16. Streiff MB, et al. Recurrent VTE in cancer patients with anticoagulation. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 10024).
17. Peng L, et al. Incidence and risk of pneumonitis associated with nivolumab and pembrolizumab in patients with cancer: a meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr e21651).