- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.202.45 Thu, 25 Apr 2024, 01:35:49

Le novità dell'ASCO 2017 sulle terapie di supporto/palliative

Fausto Roila,
Chiara Scafati,
Maria Francesca Currà

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Maria della Misericordia", Perugia

Gli studi presentati al congresso ASCO 2017 sulla terapia di supporto/palliativa sono stati numerosi ma spesso di bassa qualità. Ne abbiamo selezionati 10 che rappresentano quelli da cui trarre qualche insegnamento per la pratica clinica corrente.

Controllo dei sintomi in generale e psicologici in particolare

Uno studio ha randomizzato 766 pazienti con carcinoma solido avanzato (tumori ginecologici, genitourinari, carcinomi della mammella e del polmone che erano sottoposti a chemioterapia ambulatoriale) in due gruppi: quelli che riportavano immediatamente i loro sintomi online tramite un questionario online (gruppo intervento) e quelli che ricevevano l'usuale monitoraggio dei sintomi nella pratica clinica[1]. Questi ultimi pazienti discutevano i sintomi durante la visita con l'oncologo ed erano incoraggiati a telefonargli tra le visite se insorgevano sintomi. I pazienti del gruppo intervento invece compilavano settimanalmente un questionario in cui rispondevano alla presenza o meno e, se presenti, all'intensità (un punteggio da 0 a 5) di 12 sintomi indotti dalla chemioterapia includenti perdita dell'appetito, difficoltà a respirare, fatigue, vampate di calore, nausea e dolore. Tali sintomi erano segnalati da casa o durante la visita. Un'infermiera riceveva per e-mail un alert se il sintomo era severo o vi era stato un peggioramento dei sintomi. L'infermiera in più di tre quarti dei casi interveniva immediatamente con consigli clinici.

Lo studio ha mostrato che l'intervento che permetteva ai pazienti di riportare i loro sintomi in tempo reale può avere importanti benefici incluso un aumento della sopravvivenza mediana (31,2 versus 26 mesi) rispetto ai pazienti che non usavano il questionario online. I pazienti sottoposti a chemioterapia presentavano sintomi gravi di cui medici e infermieri spesso non venivano a conoscenza. Un iniziale report dello stesso studio aveva evidenziato come l'uso del questionario online era associato ad una migliore qualità di vita, una riduzione delle visite urgenti e delle ospedalizzazioni ed inoltre, rispetto ai pazienti che ricevevano la terapia di supporto usuale, una tolleranza maggiore della chemioterapia. Il risultato ottenuto in termini di aumento della sopravvivenza può sembrare modesto ma non lo è considerando che è maggiore di quello ottenuto con molte *targeted therapies* per carcinomi metastatici.

Questo studio riportato in sessione plenaria all'ASCO dovrà ovviamente essere confermato da altri studi uno dei quali è attualmente ongoing in Italia. Si tratta di uno studio organizzato e coordinato dal NICSO che prevede di randomizzare circa 1200 pazienti. Tutti i centri sono invitati a partecipare.

Un altro studio ha arruolato 305 pazienti con carcinoma avanzato che sono stati randomizzati a ricevere un breve intervento psicologico chiamato CALM (Managing Cancer and Living Meaningfully) più l'usuale terapia versus l'usuale terapia da sola[2].

Il CALM, sviluppato specificamente per pazienti con carcinoma avanzato, consiste in 3-6 sessioni individuali della durata di 45-60 minuti organizzate in un periodo di 3-6 mesi con oncologi clinici specificamente educati, sociologi, psichiatri, psicologi, palliativisti (incluse infermiere). I familiari dei pazienti erano invitati a partecipare alle sessioni che focalizzavano 4 importanti topics: trattamento dei sintomi e relazioni con altri sanitari; cambiamenti di sé stessi e delle relazioni con gli altri, benessere spirituale e significato e propositi della vita, preoccupazioni del futuro, speranza e mortalità. Il gruppo di controllo riceveva il trattamento oncologico ed il follow-up di routine così come uno screening del distress. Circa un terzo di essi riceveva un qualche trattamento specialistico di oncologia psicosociale, ma meno del 10% era sottoposto ad una psicoterapia strutturata o semistrutturata.

Gli investigatori misuravano i sintomi della depressione (usando il Patient Health Questionnaire-9) e altri outcome dopo l'entrata nello studio e a tre mesi (endpoint primario) e a 6 mesi.

A 3 mesi, il 52% dei pazienti che riceveva il CALM aveva una riduzione importante dei sintomi da depressione rispetto al 33% dei pazienti che riceveva i trattamenti usuali. Tali differenze erano ancora maggiori a 6 mesi (64% versus 35%). In questi pazienti migliorava anche il benessere psicologico a 3 e 6 mesi ed erano più preparati per il fine vita.

Circa il 50% di sopravviventi con carcinoma ed il 70% delle giovani donne sopravviventi con carcinoma della mammella segnalano una paura di recidiva moderata-alta. Tale paura può essere talmente stressante da influenzare negativamente il comportamento durante il follow-up, le relazioni, il lavoro, gli obiettivi e la qualità di vita delle pazienti. Finora mancano interventi tesi ad alleviare la paura. Gli investigatori hanno randomizzato 222 pazienti sopravviventi con car-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.202.45 Thu, 25 Apr 2024, 01:35:49

cinoma della mammella, carcinoma del colon-retto o melanoma stadio I-III che riportavano un'alta paura di recidiva a ricevere l'intervento "Conquer Fear" o un training di rilassamento individuale di 5 sessioni della durata di 60 minuti in 10 settimane (braccio di controllo)[3]. Tutte le pazienti erano libere da malattia ed avevano terminato il trattamento da 2 mesi a 5 anni prima dello studio. L'intervento psicologico Conquer Fear consisteva in 5 sessioni della durata di 60-90 minuti in 10 settimane e si focalizzava su accettazione del rischio di recidiva, strategie per controllare la paura, spostare più controllo dove i pazienti ponevano l'attenzione, aiutare i pazienti a focalizzarsi su ciò che vogliono ottenere dalla vita e scegliere un livello di screening del cancro sensibile.

Per misurare i cambiamenti della paura di recidiva del cancro veniva utilizzato un questionario di 42 domande chiamato "Fear of Cancer Recurrence Inventory" con uno score variabile da 0 a 168, con il punteggio più alto indicante un peggioramento della paura di recidiva. Tale questionario era somministrato all'entrata nello studio, immediatamente dopo l'intervento psicologico e 3 e 6 mesi dopo.

Lo score mediano del questionario era simile al baseline (82,7 nel braccio intervento e 85,7 nel braccio di controllo). L'endpoint primario, il punteggio totale della paura di recidiva della malattia, si riduceva significativamente di più nel gruppo intervento (di 18,1 punti in media) che nel gruppo di controllo (di 7,6 punti in media) immediatamente dopo l'intervento. Il punteggio si riduceva ulteriormente nel tempo con una differenza significativa a 6 mesi (diminuzione di 27,2 punti in media nel braccio intervento e 17,8 punti in media nel braccio di controllo). Il miglioramento della paura di recidiva riduceva il distress dovuto al cancro, il distress generale (ansietà, depressione e stress) e migliorava la qualità di vita.

Infine un altro studio che ha valutato come diminuire il distress dopo la diagnosi di cancro[4]. Purtroppo pochi pazienti al momento ricevono un supporto psicologico a causa di mancanza di accesso, tempo e risorse sia dei pazienti che degli psicologi. Un intervento online potrebbe colmare questo gap. Entro 12 settimane dall'inizio del trattamento del cancro 129 pazienti sono stati arruolati al braccio intervento STREAM o al gruppo di controllo. La maggior parte erano donne con carcinoma della mammella in stadio iniziale sebbene venivano inclusi anche pazienti affetti da carcinoma ovarico, polmonare, gastrointestinale, linfomi e melanomi.

L'intervento STREAM consisteva in un programma online di trattamento dello stress sviluppato da oncologi e psicologi della durata di 8 settimane basato su approcci psicoterapeutici *face to face*. Tale approccio copriva 8 differenti topics come la reazione del corpo allo stress, la riduzione dello stress cognitivo, le emozioni e le interazioni sociali. Per ogni settimana i partecipanti ricevevano un'informazione scritta e a voce e poi completavano gli esercizi e i questionari. Gli psicologi rivedevano ogni settimana il progresso dei pazienti e fornivano una guida scritta personalizzata e supporto online. Tale intervento è meno *time-consuming* per il terapista e più conveniente per il paziente specie considerando i molteplici impegni per le visite e le terapie dopo una diagnosi di cancro.

In ambedue i gruppi venivano usate scale validate per misurare la qualità di vita (FACIT-F), il distress (DT) e l'ansia-depressione (HADS) al momento dell'arruolamento nello studio e 2 mesi dopo l'intervento. Una differenza clinicamente significativa era di 9 punti per il FACIT-F. Il gruppo di controllo non riceveva supporto psicologico nei due mesi dopo l'arruolamento.

Dopo due mesi i pazienti del gruppo intervento presentavano un miglioramento statisticamente significativo della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.202.45 Thu, 25 Apr 2024, 01:35:49

qualità di vita (lo score del FACIT-F aumentava in media di 8,59 punti rispetto al gruppo di controllo). Il punteggio del distress calava da 6 a 4 nel gruppo di intervento e rimaneva 6 nel gruppo di controllo (fino a 4 lo score indicava basso distress mentre 5-10 indicava alto distress). No vi erano differenze significative in ansietà e depressione fra i due gruppi.

Radioterapia nella sindrome da compressione midollare

Molti pazienti con carcinoma solido presentano metastasi ossee specie alla colonna vertebrale; fino al 10% di tutti i pazienti con cancro metastatico alle ossa sviluppano una sindrome da compressione midollare caratterizzata da dolore al dorso, pesantezza agli arti inferiori, formicolii e difficoltà a camminare.

Il trattamento radioterapico è utilizzato per alleviare il dolore e gli altri sintomi ma non ci sono una dose e una schedula standard raccomandate. Uno studio ha randomizzato 688 pazienti con metastasi ossee da carcinoma della prostata, polmone, mammella e tratto gastrointestinale a ricevere una radioterapia in singola dose di 8 Gy versus 20 Gy somministrati in 5 dosi in 5 giorni[5]. Erano esclusi dallo studio pazienti per cui la chirurgia o la chemioterapia erano considerate più utili, linfomi, mielomi, o leucemie, un precedente trattamento radioterapico della sindrome da compressione midollare e la gravidanza. Questo era uno studio di non inferiorità che accettava come massimo per la non inferiorità una differenza dell'11%.

L'endpoint primario dello studio era lo status ambulatoriale del paziente misurato in una scala da 1 a 4 punti ad 8 settimane (1 = capace di camminare normalmente; 2 = capace di camminare con un aiuto; 3 = difficoltà nel camminare anche con un aiuto; 4 = dipendente da una sedia a rotelle).

Il 66% dei pazienti presentava al basale uno status ambulatoriale di 1 o 2.

Ad 8 settimane il 69,5% dei pazienti che hanno ricevuto una dose singola versus il 73,3% di quelli sottoposti a 5 dosi avevano uno status ambulatoriale di 1 o 2 dimostrando che ambedue le modalità permettevano al paziente di rimanere deambulante. Non vi erano differenze fra i due gruppi nella funzione intestinale a 1, 4, 8 o 12 settimane e neanche differenze in termini di qualità di vita a 4, 8 e 12 settimane.

La sopravvivenza mediana era di 12,4 settimane con dose singola versus 13,7 settimane con 5 dosi.

Mentre la proporzione di pazienti con effetti collaterali severi era simile (20,6% versus 20,4 %, rispettivamente), gli effetti collaterali lievi erano meno frequenti con dose singola di radioterapia (51,0% versus 56,9%).

In conclusione 8 Gy dose singola era così efficace come 20 Gy in 5 frazioni ed è pertanto da raccomandare in questi pazienti perché riduce le visite in ospedale, cosa importante considerando la breve durata della sopravvivenza, e riduce sostanzialmente i costi.

Quello che comunque gli autori stressano nelle loro conclusioni è che in ogni caso un rapido riconoscimento della sindrome da compressione midollare è critico per raggiungere i migliori risultati con la radioterapia.

Fatigue

La fatigue cancro-correlata è un sintomo molto frequente e stressante per il paziente neoplastico. Il ginseng americano ha dimostrato in due studi precedenti una qualche efficacia ma la popolazione studiata era eterogenea (in trattamento antitumorale o dopo il trattamento, con carcinomi non specificati). Uno studio ha valutato il ginseng rosso coreano 2000 mg die per 16 settimane rispetto al placebo in 438 pazienti con carcinoma del colon-retto sottoposti a FOLFOX-6 come chemioterapia adiuvante o per la fase metastatica[6]. I pazienti con dolore non controllato, ipotiroidismo, insonnia, chemioterapia entro 6 mesi prima la visita di screening non erano eleggibili allo studio.

L'endpoint primario era la modifica dell'area sotto la curva del Brief Fatigue Inventory durante 16 settimane.

I cambiamenti nel BFI globale dal momento dell'inizio della terapia a 16 settimane erano significativamente superiori con il ginseng (78,54 versus 75,89). Altrettanto significativi erano i cambiamenti nella fatigue usuale (76,15 versus 73,08), nel comportamento (80,46 versus 77,88) e nelle relazioni con gli altri (82,09 versus 78,67), nella capacità di camminare (82,70 versus 80,77) e nel godersi la vita (79,53 versus 77,51). Un' analisi per sottogruppi ha evidenziato che l'efficacia era maggiore nei pazienti anziani e nelle femmine. La tossicità non era significativamente differente tra i due trattamenti. Il ginseng rosso coreano è più efficace del placebo nel controllo della fatigue cancro-correlata.

È stato dimostrato che lo yoga diminuisce significativamente la fatigue cancro-correlata e migliora la qualità del sonno nei sopravviventi. Questo studio ha analizzato se il miglioramento della fatigue era condizionato dal miglioramento del sonno[7] in un'analisi secondaria di uno studio di fase III, che ha confrontato una terapia standard versus una terapia standard più 4 settimane di yoga in 321 pazienti con carcinoma (96% femmine). Lo studio ha valutato sia la qualità del sonno (Pittsburgh Sleep Quality Index) che la fatigue cancro-correlata (Multidimensional Fatigue Scale Inventory).

Erano incluse donne con diagnosi di cancro senza presenza di metastasi, che avevano completato la chemioerapia 2-24 mesi prima, che avevano alterazioni persistenti del sonno di tipo moderato severo.

Lo yoga ha migliorato ambedue significativamente rispetto alla terapia standard con una riduzione della fatigue di 6,5 punti. La qualità del sonno significativamente condizionava i cambiamenti della fatigue (di 1,4 punti) in aggiunta all'effetto diretto dello yoga sulla riduzione della fatigue cancro-correlata (di 5,1 punti) suggerendo che il 22% della riduzione della fatigue era dovuto ad un miglioramento della qualità del sonno.

Tra le sottoscale del Multidimensional Fatigue Scale Inventory erano soprattutto le disfunzioni durante la giornata a mediare l'effetto dello yoga sulla fatigue cancro-correlato (4,1 punti) e la mediazione dell'effetto dello yoga sulla fatigue cancro-correlata tramite le disfunzioni giornaliere (di 2,4 punti), suggerendo che il 37% del miglioramento della fatigue cancro-correlata era dovuta ad una diminuzione delle disfunzioni giornaliere.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.202.45 Thu, 25 Apr 2024, 01:35:49

In conclusione, tra il 22% e il 37% del miglioramento della fatigue cancro-correlata era dovuta a miglioramenti della qualità del sonno e alla riduzione delle disfunzioni giornaliere. I clinici dovrebbero prescrivere yoga come trattamento per i disordini del sonno accompagnati a fatigue nei sopravviventi da cancro.

Prevenzione della diarrea da chemioterapia

La diarrea è un importante effetto collaterale della chemioterapia con fluorouracile che può portare ad una riduzione della dose del farmaco. Questo studio valuta l'efficacia di tre diverse dosi (10, 20 o 40 mg sottocute) di elsiglutide, un GLP-2 analogo, rispetto al placebo. Le dosi erano somministrate nei giorni 1 - 4 dei primi due cicli di chemioterapia per la prevenzione della diarrea indotta da FOLFIRI e FOLFOX in pazienti con carcinoma del colonretto[8].

L'endpoint primario era la proporzione di pazienti con diarrea di grado ≥ 2 nel ciclo 1.

In 484 pazienti l'elsiglutide era più efficace del placebo anche se questa differenza non era statisticamente a significativa. L' incidenza di diarrea di grado I e II era presente nel 3% dei pazienti con 10 mg, 5% con 20 mg e 6% con 40 mg rispetto a 10% con placebo. Risultati simili si osservavano al 2° ciclo.

Delirio eccitato

Il delirio eccitato è una condizione molto stressante comune negli ultimi giorni di vita. L'uso di benzodiazepine in questa condizione è controverso. Questo studio doppio cieco ha confrontato in 58 pazienti il lorazepam rispetto al placebo, ambedue associati all'aloperidolo per il trattamento del delirio eccitato persistente[9]. Pazienti con carcinoma avanzato ricoverati in unità di cure palliative ricevevano in aggiunta ad aloperidolo 2 mg ev, all'inizio dell'agitazione, 3 mg di lorazepam o placebo.

L'endpoint primario era il Richmond Agitation Sedation Score (RASS) nelle prime 8 ore che variava da -5 (paziente non risvegliabile) a + 4 (paziente combattivo). Endpoint secondari erano il trattamento di salvataggio con neurolettici, il confort percepito, il distress correlato al delirio, gli effetti collaterali e la sopravvivenza globale.

Hanno completato le 8 ore di osservazione 52 dei 58 pazienti. Il punteggio del RASS diminuiva significativamente entro 30 minuti di trattamento in ambedue i gruppi di pazienti. Il lorazepam determinava un'ulteriore riduzione statisticamente significativa rispetto al placebo, sia nell'intervallo di tempo 0-30 minuti che in quello 0-8 ore.

Il rescue con aloperidolo veniva eseguito significativamente meno (1 mg versus 3 mg) così come maggiore era il confort percepito con l'aggiunta di lorazepam. Non vi erano differenze inerenti il distress correlato al delirio, gli eventi avversi e la sopravvivenza globale.

In conclusione, la combinazione di lorazepam e aloperidolo risultava in una rapida e significativa riduzione dell'agitazione rispetto all'aloperidolo da solo. •

Bibliografia

1. *Basch EM. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl; abstr LBA2).*
2. *Rodin G, et al. Managing cancer and living meaningfully (CALM): a randomized controlled trial of a psychological intervention for patients with advanced cancer. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl; abstr LBA10001).*
3. *Beith J, et al. Long-term results of a phase II randomized controlled trial of a psychological intervention (Conquer Fear) to reduce clinical levels of fear of cancer recurrence in breast, colorectal, and melanoma cancer survivors. J Clin Oncol 2017; 3, (suppl; abstr LBA10000).*
4. *Hess V, et al. Web-based stress management for newly diagnosed cancer patients (STREAM): a randomized, wait-list controlled intervention study. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl; abstr LBA10002).*
5. *Hoskin P, et al. SCORAD III: randomized noninferiority phase III trial of single-dose radiotherapy compared to multifraction radiotherapy in patients with metastatic spinal canal compression. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl; abstr LBA10004).*
6. *Kim YH, et al. Korean red ginseng to improve cancer-related fatigue in colorectal cancer patients with FOLFOX chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter trial, NCT 02039635. J Clin Oncol 2017; 3, (suppl; abstr 10008).*
7. *Lin P-J, et al. The influence of yoga on mediational relationships between sleep and cancer-related fatigue: a URCC NCORP RCT in 321 cancer patients. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl; abstr 10007).*
8. *Karthaus M, et al. Elsiglitide in the primary prevention of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy: a multinational randomized , double-blind, placebo controlled study. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl; abstr 10101).*
9. *Hui D, et al. Lorazepam as an adjuvant to haloperidol for agitated delirium at the end of life: a double-blind randomized controlled trial. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl; abstr 10003).*