- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 13:51:36

Le novità dell'ASCO 2013

Fausto Roila
Sonia Fatigoni
Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

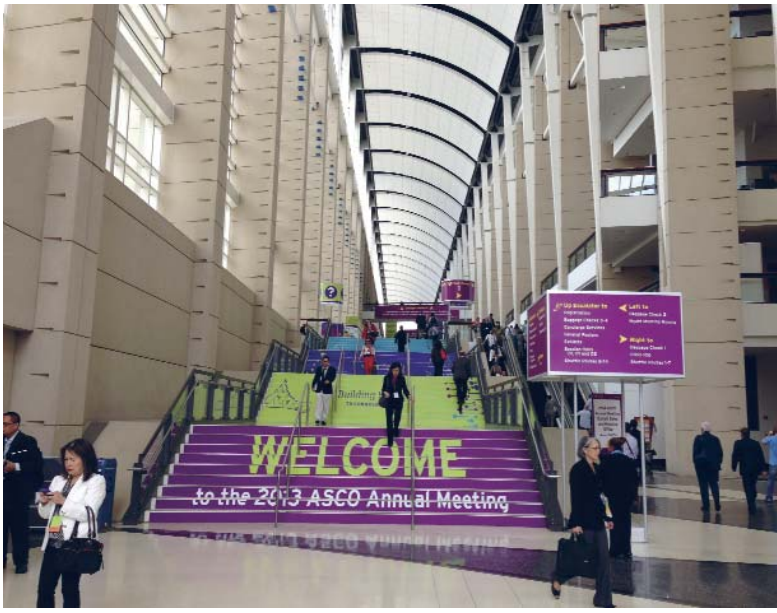
Anche quest'anno un numero rilevante di abstract è stato sottoposto all'ASCO: di questi, 161 sono quelli pubblicati nel supplemento del *Journal of Clinical Oncology* "2013 ASCO Annual Meeting Proceedings". In questo articolo riporterò gli abstract più significativi sottolineando fin da ora purtroppo che molti degli studi randomizzati di fase III, da cui si aspettavano risultati positivi, hanno deluso le aspettative del mondo oncologico.

Antiemetici

Per lungo tempo si è discusso del ruolo del palonosetron rispetto agli altri 5-HT3 antagonisti nella profilassi dell'emesi acuta da cisplatino. Due studi sono stati pubblicati che hanno valutato il palonosetron rispetto all'ondansetron e al granisetron, somministrati solo prima dell'inizio della chemioterapia, che davano risultati discordanti. In ogni caso uno studio giapponese eseguito in 1114 pazienti ha evidenziato che, quando associati ambedue al desametasone, i risultati erano simili nella prevenzione dell'emesi acuta mentre con il palonosetron si otteneva un aumento del 13% delle risposte complete (57% versus 44%) nella prevenzione dell'emesi ritardata (Saito M, et al. Lancet Oncol 2009; 10: 115-24). Le linee guida hanno concluso che, nonostante alcuni limiti di questo studio (eterogeneità del potenziale emetogeno degli antiblastici, dosi di desametasone utilizzate diverse da quelle consigliate per la prevenzione dell'emesi acuta e ritardata, ecc.), i risultati permettono di concludere che, grazie alla maggiore emivita, il palonosetron determina una protezione completa dal vomito ritardato significativamente superiore ad una dose singola di granisetron somministrata prima della chemioterapia. Questo studio non ha affrontato però il problema della superiorità del palonosetron rispetto ad altri 5-HT3 antagonisti in associazione, come raccomandato, al desametasone e ad un NK1 antagonista.

Al meeting dell'ASCO 2013 è stato presentato un altro studio giapponese, eseguito in 842 pazienti sottoposti a chemioterapia a base di cisplatino ≥ 50 mg/m^2, che ha confrontato palonosetron 0,75 mg ev con granisetron 1 mg ev, ambedue associati ad aprepitant nei giorni 1-3 e a desametasone nei giorni 1-4[1]. L'endpoint primario dello studio era la percentuale di risposte complete nei giorni 1-5 ed il calcolo del campione è stato fatto ipotizzando che il palonosetron determinasse un aumento delle risposte complete del 10% rispetto al granisetron. Nei giorni 1-5 la risposta completa non era significativamente differente tra i due trattamenti (66% versus 59%) così come nel giorno 1 (92% versus 92%). Quindi questo è uno studio negativo. Nei giorni 2-5 però le risposte complete si ottenevano nel 67% versus 59% dei pazienti, e tale differenza era statisticamente significativa. Pertanto, pur considerando che la profilassi con palonosetron dà gli stessi risultati del granisetron in dose unica nelle prime 24 ore dopo la chemioterapia, sembra che chi riceve il palonosetron possa presentare una percentuale di risposte complete superiore nel prevenire il vomito ritardato rispetto al granisetron in dose singola e pur ritenendo necessari ulteriori studi di conferma nella popolazione caucasica e la pubblicazione del lavoro per esteso, il palonosetron potrebbe essere considerato il farmaco di scelta tra i 5-HT3 antagonisti nel prevenire l'emesi acuta da cisplatino.

Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato, doppio cieco, per identificare la dose di palonosetron



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 13:51:36

da utilizzare per via orale in 639 pazienti sottoposti a chemioterapia di moderato potenziale emetogeno (Boccia R, et al. Support Care Cancer 2013; 21: 1453-60). Questi hanno ricevuto dosi di 0,25 o 0,50 o 0,75 di palonosetron per via orale che sono state confrontate con 0,25 mg per via endovenosa. La percentuale di risposte complete ottenute nei giorni 1, 1-5 e 2-5 non era significativamente differente tra le tre dosi orali e quella endovena di palonosetron. È stata scelta una dose di 0,50 mg in quanto dava una percentuale numericamente superiore di risposte complete rispetto alla dose di 0,25 e 0,75 mg. Questa dose di palonosetron è stata quindi utilizzata in associazione in unica compressa con netupitant, un altro NK1 antagonista, negli studi di fase II e III presentati all'ASCO su questo farmaco.

Il primo studio, uno studio dose-finding, doppio-cieco, ha valutato 3 livelli di dose di netupitant (100 mg, 200 mg e 300 mg) associato a palonosetron (0,5 mg per via orale) rispetto al palonosetron da solo in 694 pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino. Il desametasone era aggiunto sia nel giorno 1 che nei giorni 2-4. Tutte e tre le dosi di netupitant erano significativamente superiori al solo palonosetron nei giorni 1-5 e 2-5, determinando peraltro una percentuale di risposte complete nei giorni 1-5 simile a quella riscontrata con aprepitant, desametasone e ondansetron, un altro braccio di questo studio dose-finding. La dose di 300 mg di netupitant è stata scelta per lo studio di fase III in base al fatto che questa dose era significativamente superiore al palonosetron anche nel giorno 1 e che presentava una numero superiore di pazienti con no vomito, no nausea significativa e protezione completa dal vomito nei giorni 1-5[2]. Nel secondo studio, uno studio di fase III, il netupitant in combinazione nella stessa compressa al palonosetron è stato confrontato con il palonosetron (ambedue i regimi associavano desametasone a dosi rispettivamente di 12 e 20 mg per via orale) in 1455 donne affette da carcinoma della mammella che iniziavano un trattamento chemioterapico con antracicline e ciclofosfamide[3]. L'endpoint principale dello studio era la percentuale di risposte complete durante i giorni 2-5. La combinazione contenente netupitant era significativamente superiore al palonosetron sia nei giorni 2-5 (77% versus 70%) che nel giorno 1 (88% versus 85%) e nei giorni 1-5 (74% versus 67%). Da notare che l'aggiunta dell'antagonista dei recettori NK1 aumentava la percentuale di risposte complete di circa il 7%, percentuale molto simile a quella che si otteneva con l'aggiunta dell'aprepitant all'ondansetron e desametasone nello studio registrativo (Warr DG. J Clin Oncol 2005; 23: 2822-30). Al momento il netupitant non è stato ancora approvato dagli enti regolatori. Rimarrà poi comunque da valutare se questo farmaco è un valore aggiunto o un me-too rispetto all'aprepitant e questo richiederà studi doppio cieco randomizzati possibilmente eseguiti indipendentemente dalle industrie produttrici.

L'aprepitant è stato raccomandato nella prevenzione del vomito ritardato indotto da ciclofosfamide più adriamicina o epirubicina in donne affette da carcinoma della mammella, che nelle prime 24 ore abbiano assunto una combinazione di aprepitant, un 5-HT3 antagonista e desametasone per prevenire il vomito acuto. Nello studio registrativo (Warr DG. J Clin Oncol 2005; 23: 2822-30) purtroppo non era stato però utilizzato il trattamento standard, rappresentato dal desametasone, per la profilassi del vomito ritardato indotto da chemioterapia di moderato potere emetogeno. Per meglio definire il ruolo dell'aprepitant nel controllo del vomito ritardato le linee guida suggeriscono di eseguire ulteriori studi in cui tutte le pazienti siano sottoposte al trattamento standard per la prevenzione dell'emesi acuta indotta da ciclofosfamide più adriamicina o epirubicina (aprepitant + un 5-HT3 antagonista + desametasone) e poi randomizzate a ricevere il desametasone o l'aprepitant, a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia*. I risultati di uno studio con questo disegno sono stati presentati all'ASCO 2013. Le pazienti affette da carcinoma della mammella e sottoposte a chemioterapia con antracicline + ciclofosfamide hanno ricevuto la stessa profilassi antiemetica dell'emesi acuta (aprepitant, desametasone e palonosetron) e sono state poi randomizzate, a partire dalla 24esima ora, a ricevere per via orale aprepitant 80 mg nei giorni 2 e 3 o desametasone 4 mg ogni 12 ore nei giorni 2 e 3[4]. I risultati nelle prime 24 ore erano simili tra i due gruppi di pazienti. Nei giorni 2-5 la percentuale di protezione completa era identica: 79,5% dei pazienti sia con desametasone che con aprepitant. Non vi erano differenze neanche nei risultati degli endpoint secondari dello studio (no vomito, no nausea significativa, percentuale di protezione completa, qualità di vita, ecc.). L'incidenza di insonnia (2,9% vs 0,4%) e di bruciori epigastrici (8,1% vs 3,6%) era significativamente superiore con desametasone ma la differenza da un punto di vista clinico era marginalmente significativa. La conclusione dello studio è stata che il desametasone ha la stessa efficacia dell'aprepitant nel prevenire l'emesi ritardata da antracicline + ciclofosfamide. I costi sono però significativamente diversi: le due compresse di aprepitant per la profilassi dell'emesi ritardata costano dieci volte più del desametasone. Questa differenza però, nel nostro paese al momento, non si può tradurre in un risparmio effettivo: infatti l'aprepitant è disponibile nella sola confezione tripack (1 compressa da 125 + 2 da 80 mg) e, per il controllo corretto dell'emesi acuta, si deve utilizzare

*Il riassunto delle caratteristiche del prodotto prevede che aprepitant sia somministrato per 3 giorni nel contesto di un regime terapeutico che comprende un corticosteroide ed un 5 HT_3 antagonista. MSD Italia non raccomanda un uso del prodotto differente da quanto indicato in RCP.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 13:51:36

una triplice terapia contenente aprepitant, desametasone e un 5HT3 antagonista.

Nella prevenzione dell'emesi indotta da alte dosi di chemioterapia seguite da trapianto di midollo sono stati eseguiti solo pochi studi da cui si evince la superiorità dei 5-HT3 antagonisti rispetto ai vecchi antiemetici. Alcuni studi di fase II inoltre hanno valutato l'attività di un 5-HT3 antagonista associato al desametasone. Le linee guida suggeriscono la necessità di ulteriori studi per determinare la dose e la modalità di somministrazione ottimale dei 5-HT3 antagonisti, così come l'efficacia di una loro combinazione con il desametasone e l'aprepitant. Uno di questi studi è stato presentato all'ASCO 2013[5]. È uno studio randomizzato doppio cieco in 362 pazienti sottoposti ad alte dosi di melphalan e trapianto autologo di midollo che confrontava l'aggiunta dell'aprepitant (125 mg per os il giorno 1 e 80 mg nei giorni 2-4) al desametasone (4 mg per os nel giorno 1 e 2 mg per os nei giorni 2-3) e al granisetron (2 mg per os nei giorni 1-4) rispetto alla combinazione di desametasone (8 mg per os nel giorno 1 e 4 mg nei giorni 2-3) e granisetron. La risposta completa nei giorni 1-5 era significativamente superiore con aprepitant (59% versus 42%). Anche l'incidenza di vomito (22% versus 35%) e di nausea significativa (6% versus 12%) era inferiore nei pazienti che ricevevano aprepitant. Pertanto, in seguito alla pubblicazione del lavoro per esteso la combinazione di aprepitant più desametasone e un 5-HT3 antagonista potrebbe essere considerata la terapia raccomandata per la prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia. Va ricordato che l'aprepitant non è approvato in questa indicazione.

Infine uno studio ha testato la gabapentina nella prevenzione dell'emesi ritardata indotta da chemioterapia altamente emetogena[6]. È uno studio doppio cieco eseguito in 430 pazienti. Tutti ricevevano un 5-HT3 antagonista più desametasone 20 mg nelle prime 24 ore e desametasone a dosi di 8 mg due volte die nei giorni 2 e 3 e 4 mg due volte die il giorno 4. Iniziando la sera del giorno in cui veniva somministrata la chemioterapia e continuando fino al 5° giorno, i pazienti erano randomizzati a ricevere gabapentina 300 mg due volte die o placebo. L'endpoint primario dello studio era la percentuale di risposte complete ottenute nei giorni 2-6 dopo la chemioterapia. Purtroppo i risultati di questo studio sono negativi. La risposta completa era del 47% con la gabapentina e del 41% con il placebo, differenza non statisticamente significativa. Il 30% dei pazienti in ambedue i bracci dello studio presentava vomito dal giorno 2 al giorno 6. La nausea non era significativamente differente così come la qualità di vita valutata con il Functional Living Index Emesis (FLIE). Questo non esclude un possibile beneficio della gabapentina in quanto le dosi utilizzate erano piuttosto basse. Ovviamente studi successivi dovrebbero utilizzare la terapia standard per prevenire l'emesi acuta e ritardata da cisplatino (aprepitant, desametasone e un 5-HT3 antagonista e aprepitant più desametasone, rispettivamente) per evitare di considerare tali studi non etici.

Neurotossicità da oxaliplatino

La neurotossicità da oxaliplatino rappresenta uno dei problemi irrisolti delle terapie di supporto, in quanto nonostante siano state eseguite decine di studi non vi è ancora un trattamento preventivo disponibile. Questo è assolutamente necessario per i pazienti sottoposti a chemioterapia precauzionale in cui la neurotossicità periferica del farmaco può determinare un significativo peggioramento della qualità di vita portando talora alla sospensione precoce del trattamento. Studi di fase II hanno suggerito che il Ca carbonato ed il Mg solfato avrebbero potuto esercitare un importante effetto preventivo senza interferire con l'efficacia della chemioterapia. Per identificare il ruolo del Ca carbonato e Mg solfato, somministrati in dosi di 1g ev ciascuno, è stato eseguito uno studio doppio-cieco controllato a tre bracci: Ca-Mg immediamente prima dell'oxaliplatino, Ca-Mg immediatamente prima e dopo l'oxaliplatino e placebo. Sono entrati nello studio 353 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto operato sottoposti a chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino. L'endpoint primario dello studio era la tossicità periferica cumulativa misurata con la scala sensoriale del questionario dell'EORTC QLQ-CIPN20. Il Ca-Mg non riduceva la tossicità periferica cumulativa. Anche gli endpoint secondari (il tempo mediano in giorni all'inizio di una tossicità di grado 2) valutati con il CTCAE ed una scala specifica per la tossicità neurologica da oxaliplatino non erano diversi tra chi faceva Ca-Mg e chi riceveva placebo. Le dosi di oxaliplatino somministrate nei tre bracci non erano significativamente diverse così come la percentuale dei pazienti che interrompevano il trattamento a causa della neuropatia periferica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 13:51:36

Fatigue

La fatigue è oggi considerata il problema più stressante provocato dalle neoplasie o dal loro trattamento. In uno studio doppio-cieco controllato 208 pazienti affetti da carcinoma del polmone non microcitoma localmente avanzato o metastatico, sofferenti per una fatigue con punteggio ≥ 5 della sottoscala della fatigue del FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), erano randomizzati a ricevere modafinil, uno psicostimolante raccomandato, come anche il metilfenidato, dalle linee guida del NCCN, o un placebo[8]. Il modafinil era somministrato a dosi di 100 mg die per 14 giorni seguite da 200 mg die per altri 14 giorni. L'endpoint primario era il cambiamento di almeno 5 punti di differenza del punteggio del FACIT a 28 giorni. Sia il modafinil che il placebo riducevano di circa 5 punti (5,28 e 5,11) il punteggio della fatigue a 28 giorni. Non vi erano differenze però tra i due gruppi. Il miglioramento con ambedue i trattamenti si osservava specie nei primi 14 giorni e non vi era un effetto dose-dipendente. Il 47% dei pazienti trattati con modafinil ed il 28% di quelli trattati con placebo sostenevano la non utilità del trattamento. Questo studio suggerisce un importante impatto del placebo e richiede una modifica delle linee guida del NCCN che come noto a tutti sono basate su opinioni e non su evidenze scientifiche.

Turbe dell'erezione

Pazienti trattati con radioterapia per carcinoma localizzato della prostata presentano talora disfunzioni dell'erezione. Uno studio doppio cieco controllato presentato all'ASCO 2013 aveva l'obiettivo di verificare se il taladafil, iniziato con la radioterapia e somministrato a dosi di 5 mg die per 6 mesi, riduceva significativamente il rischio di turbe dell'erezione rispetto al placebo[9]. A 30 settimane in 155 valutabili di 222 pazienti eleggibili non vi era differenza significativa tra i due trattamenti. Circa l'80% dei pazienti in ogni caso manteneva la capacità di erezioni spontanee. Ovviamente non è possibile sapere se una osservazione più prolungata o dosi più alte o una differente modalità di somministrazione del taladafil potrebbero avere indotto un beneficio.

Dolori articolari da inibitori dell'aromatasi

Questo sintomo colpisce molte donne in post-menopausa sottoposte a terapia precauzionale o per malattia metastatica della mammella con inibitori dell'aromatasi. Uno studio doppio cieco controllato confrontava l'elettroagopuntura rispetto al trattamento usuale e ad una falsa agopuntura in 67 pazienti[10]. A 8 settimane vi era una netta riduzione dell'intensità del dolore e della sua interferenza con la qualità di vita misurata con il Brief Pain Inventory nelle pazienti sottoposte ad elettroagopuntura rispetto a quelle del gruppo di controllo che si manteneva anche a 12 settimane. Invece dopo 8 settimane le pazienti sottoposte ad una falsa agopuntura ottenevano gli stessi risultati dell'elettroagopuntura, ma tale efficacia si riduceva a 12 settimane. •

Bibliografia

1. *Hashimoto H, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 605s, abstract 9621.*
2. *Hesketh PJ, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 578s, abstract 9512.*
3. *Aapro M, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 578s, abstract LBA9514.*
4. *Roila F, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 603s, abstract 9614.*
5. *Schmitt T, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 603s, abstract 9612.*
6. *Burton DL, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 578s, abstract 9513.*
7. *Loprinzi CL, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 205s, abstract 3501.*
8. *Fife K, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 575s, abstract 9503.*
9. *Bruner D, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 581s, abstract 9525.*
10. *Mao JJ, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 609s, abstract 9639.*