- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:23:56

Le novità dell'ASCO 2014

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

Quest'anno sono stati sottoposti all'ASCO 165 abstract; alcuni di questi sono potenzialmente *practice changing* e saranno discussi per primi data la rilevanza del messaggio in essi contenuto. Ovviamente sarà necessario attendere la pubblicazione per esteso del lavoro in una rivista *peer reviewed* prima di modificare la nostra pratica clinica.

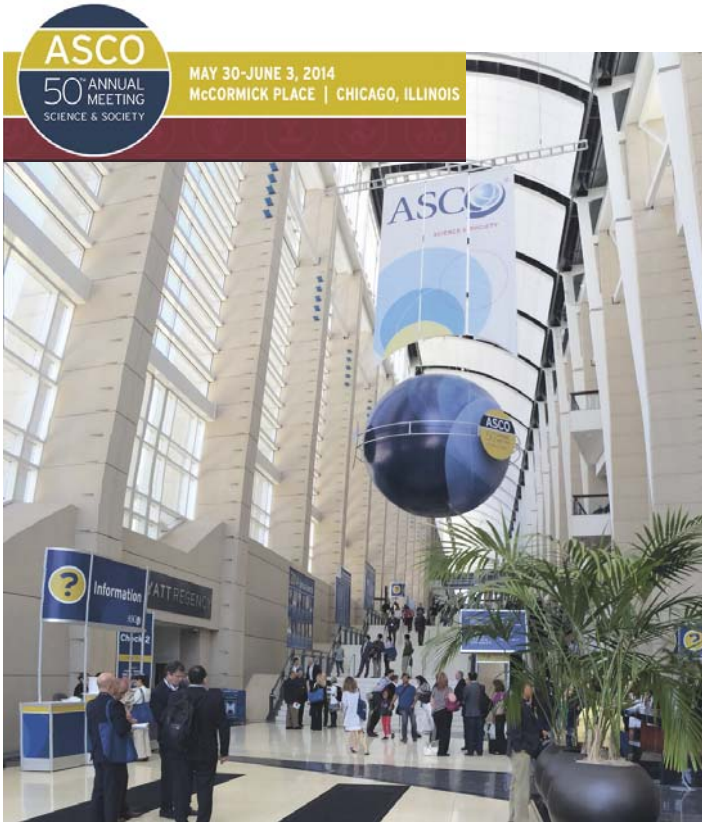
Prevenzione della perdita di fertilità indotta da chemioterapia

Menopausa precoce e perdita di fertilità possono essere effetti collaterali devastanti in giovani donne con carcinoma da sottoporre a chemioterapia. Per prevenire questi effetti collaterali è stato utilizzato il goserelin, un farmaco LH-RH agonista, in grado di determinare una castrazione chimica che in teoria potrebbe prevenire il danno indotto dalla chemioterapia sull'ovaie. Il goserelin è stato somministrato per 4 dosi ogni mese a partire da sette giorni prima dell'inizio della chemioterapia in donne con carcinoma della mammella in premenopausa con recettori ormonali negativi[1].

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 più 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.

Lo studio evidenziava altresì un possibile beneficio del goserelin: dopo circa 4 anni dal trattamento la sopravvivenza senza progressione di malattia – PFS (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 PFS e di OS, tali risultati dovranno essere confermati da altri studi.



Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con metastasi ossee di carcinoma della mammella

Un altro studio molto interessante è stato eseguito 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* ogni 12 settimane per via endovenosa[2]. 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.

Terapia antiemetica

Altri lavori presentati all'ASCO 2014 riguardano i farmaci antiemetici, in particolare, inerenti il ruolo degli NK1 anta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:23:56

gonisti in associazione ai 5-HT3 antagonisti e al desametasone nella prevenzione del vomito acuto da farmaci antitumorali altamente o moderatamente emetogeni e al desametasone nella prevenzione del vomito ritardato da cisplatino.

Il NEPA, una combinazione di netupitant 300mg + palonosetron 0,5 mg in unica compressa, è stato dimostrato superiore rispetto al palonosetron da solo, quando ambedue i trattamenti sono associati al desametasone, nella prevenzione dell'emesi acuta e ritardata in pazienti per lo più donne (98%) sottoposte al primo ciclo di chemioterapia moderatamente emetogena. In uno studio nella stessa popolazione di pazienti è stata valutata l'efficacia e la tossicità dei due trattamenti antiemetici quando somministrati per più cicli di chemioterapia consecutivi[3]. L'endpoint principale era la percentuale di risposte complete (non vomito né terapia di salvataggio) dal giorno 1 al giorno 5 dopo la chemioterapia. Degli originari 1455 pazienti 1286 hanno partecipato a questo studio. Il 76% delle pazienti ha eseguito 4 cicli di chemioterapia. Il numero delle pazienti arruolate si riduceva di ciclo in ciclo passando da 724 a 551 con NEPA e da 725 a 560 con palonosetron. La percentuale di risposta completa era mantenuta nel corso dei cicli ed era sempre significativamente superiore con NEPA rispetto al palonosetron (ciclo 1: 74,3% *versus* 66,6%; ciclo 2: 80,3% *versus* 66,7%, ciclo 3: 83,8% *versus* 70,6% e ciclo 4: 83,8% *versus* 74,6%). Gli effetti collaterali non erano significativamente diversi tra i due trattamenti. È molto importante verificare se un nuovo trattamento mantiene la sua efficacia e non aumenta la tossicità nel corso dei cicli successivi di chemioterapia. Purtroppo questo studio ha semplicemente riportato quanto osservato nei vari cicli con i due trattamenti antiemetici. Il tutto senza minimamente verificare l'eventuale bias di selezione da un ciclo all'altro nei due gruppi di pazienti, cosa che generalmente avviene e che potrebbe spiegare l'aumento osservato nella percentuale di risposte da un ciclo di chemioterapia al successivo (un aumento complessivo di risposte complete in 4 cicli di circa l'8-9%).

Un altro studio ha valutato in 555 pazienti sottoposti a cisplatino a dosi ≥ 60 mg/m^2, il ruolo del rolapitant, un altro NK1 antagonista utilizzato a dosi di 200 mg os, associato al granisetron e a desametasone rispetto al granisetron e desametasone da solo[4]. Il granisetron era utilizzato a dosi di 10 µg/kg ev nel primo giorno mentre desametasone era somministrato a dosi di 20 mg os il giorno 1 e 8 mg os due volte die nei giorni 2-4. L'endpoint primario era la percentuale di risposte completa dal giorno 2 al giorno 5 (prevenzione dell'emesi ritardata). I pazienti che ricevevano anche il rolapitant presentavano una risposta completa durante i giorni 2-5 significativamente superiore rispetto a chi non era sottoposto a rolapitant (70,1% *versus* 61,9%). Le risposte complete erano superiori ma non statisticamente significative anche nel giorno 1 (83,4% *versus* 79,5%) e nei giorni 1-5 (67,5% *versus* 60,4%). Infine i pazienti trattati con rolapitant presentavano significativamente meno nausea nella fase ritardata (58,3% *versus* 46,9%) e nei giorni 1-5 (55,0% *versus* 44,0%). Gli effetti collaterali erano simili tra i due trattamenti.

Un altro studio ha valutato il ruolo del rolapitant, sempre alla dose di 200 mg os in unica somministrazione prima della chemioterapia al giorno 1, in 1332 pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena (l'80% circa erano donne, oltre il 50% delle quali sottoposte a AC o EC per cancro della mammella)[5]. Il desametasone era somministrato a 20 mg os il giorno 1 e il granisetron a 2 mg os nei giorni 1-3. La risposta completa nei giorni 2-5, che era l'endpoint primario dello studio, era significativamente superiore con rolapitant (71,3 *versus* 61,6) così come la risposta completa nei giorni 1-5 (68,6% *versus* 57,8). Superiore ma non statisticamente significativa era la risposta completa al giorno 1 (83,5% *versus* 80,3%). La frequenza di nausea non era significativamente diversa tra i due trattamenti così come gli eventi avversi tra i due trattamenti.

Purtroppo i due studi (sul cisplatino ve ne è anche un altro con risultati non pubblicati) non erano in doppio cieco e, come è noto, l'assenza di cecità influenza fortemente la valutazione dell'impatto del trattamento sulla nausea. In ogni caso se si analizzano i risultati degli studi che hanno portato alla registrazione dell'aprepitant o del fosaprepitant, e quelli che porteranno probabilmente alla registrazione del netupitant e del rolapitant, si osserva che i tre NK1 antagonisti aumentano la risposta completa generalmente in non più del 10% dei pazienti trattati rispetto al braccio di controllo. Pertanto in assenza di studi doppio cieco controllati comparativi tra i 3 NK1 antagonisti si può concludere che il netupitant ed il rolapitant sono farmaci me-too dell'aprepitant (o fosaprepitant) e pertanto la scelta tra i 3 farmaci quando disponibili nel mercato dovrà essere fatta in base al costo per ogni trattamento.

Un altro studio randomizzato, doppio cieco controllato, ha valutato il ruolo dell'aprepitant rispetto alla metoclopramide, ambedue associati al desametasone nella prevenzione dell'emesi ritardata da cisplatino[6]. Sono stati arruolati 288 pazienti che ricevevano la stessa profilassi per il vomito acuto (aprepitant 125 mg os, desametasone 12 mg ev e palonosetron 0,25 mg ev). A partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia, i pazienti erano randomizzati a ricevere metoclopramide 20 mg os 4 volte die + desametasone 8 mg os 2 volte die nei giorni 2-4 o aprepitant 80 mg os nei giorni 2-3 + desametasone 8 mg os die nei giorni 2-4. È corretto ricordare la recente nota EMA – recepita da AIFA – che limita l'utilizzo di metoclopramide alla dose massima di 30 mg/die per una settimana per i possibili effetti indesiderati di tipo neurologico (sindrome extra piramidale). Lo studio è stato pianificato come uno studio di superiorità e voleva dimostrare che l'aprepitant inducesse almeno un 12% in più di risposte complete dal vomito ritardato. La risposta completa (no vomito né terapia di salvataggio) era simile nelle prime 24 ore quando i pazienti ricevevano la stessa terapia antiemetica. Nei giorni 2-5 la risposta completa era altresì non significativamente diversa (80,3% con aprepitant + desametasone *versus* 82,5% con metoclopramide + desametasone). Anche gli altri endpoint secondari (no vomito, no nausea, ecc.) erano non significativamente differenti nei due bracci di trattamento così come

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:23:56

gli eventi avversi. In conclusione l'aprepitant non è superiore alla metoclopramide nella profilassi dell'emesi ritardata da cisplatino ma ottiene simile efficacia e tossicità della metoclopramide costando 7 volte di più. Questo però in Italia, non si può tradurre in un risparmio effettivo dal momento che 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 una triplice terapia contenente aprepitant, desametasone e un 5HT3 antagonista.

Cardiotossicità

Ben tre studi sulla tossicità cardiovascolare della terapia antitumorale sono stati presentati oralmente nella sessione sulle terapie di supporto/palliative.

Il primo è uno studio retrospettivo che ha valutato il rischio a lungo termine di insufficienza cardiaca in pazienti con carcinoma della mammella sottoposte ad antracicline e trastuzumab o sole antracicline[7]. In totale sono state valutate 19.074 pazienti di cui 3371 (17,7%) hanno ricevuto anche trastuzumab. L'84,9% delle pazienti usavano antracicline. I due gruppi non differivano in base alle caratteristiche delle pazienti e ai fattori di rischio cardiaco. Dopo un follow up mediano di 5,9 anni le pazienti trattate con trastuzumab e chemioterapia sviluppavano più frequentemente insufficienza cardiaca rispetto a quelle trattate solo con sola chemioterapia (5,3% *versus* 2,6%). Dopo aggiustamento per i vari fattori prognostici il trastuzumab associato alla chemioterapia rimaneva un fattore indipendente di scompenso cardiaco nei primi 1,5 anni dopo la somministrazione ma non dopo. Questo dato è tranquillizzante perché dimostra che la cardiotossicità del trastuzumab a lungo termine, anche in un ambiente non selezionato come quello della pratica clinica, è di fatto trascurabile.

Il secondo studio, anche questo retrospettivo, ha valutato se il rischio cardiovascolare in pazienti con morbo di Hodgkin persiste anche dopo 35 anni dalla diagnosi e dal trattamento[8]. Uno studio di coorte ha valutato 2528 pazienti; 1449 patologie cardiovascolari erano osservate in 752 di questi pazienti dopo 21 anni di follow up mediano. In seguito alla radioterapia mediastinica l'incidenza cumulativa di patologie cardiovascolari dopo 35 anni era del 46,3% dei pazienti rispetto al 18,6% di chi non l'aveva ricevuta. Il più frequente evento cardiaco era un fatto ischemico nel 49% dei pazienti, seguito da una patologia valvolare nel 40%. Multipli episodi di patologie cardiovascolari erano evidenziati nel 40% dei pazienti. Il rischio era aumentato nei pazienti sottoposti a radioterapia e ad antracicline. Quindi bisogna essere particolarmente attenti a monitore a lungo termine dal punto di vista cardiologico questi pazienti.

Il terzo studio ha monitorato con ecocardiogramma pazienti adulti (> 25 anni) che erano stati trattati in età pediatrica con radioterapia sul mediastino e chemioterapia e non avevano ricevuto uno screening cardiologico negli ultimi 5 anni[9]. Sono stati valutati 472 pazienti randomizzati a ricevere una terapia standard (234 pazienti) che era caratterizzata dall'esame del trattamento oncologico ricevuto e da raccomandazioni di tipo cardiologico, o una terapia standard + 2 telefonate di infermiere esperte nel suggerire comportamenti adeguati (238 pazienti). L'endpoint primario era l'esecuzione di un esame ecocardiografico entro un anno dall'inizio dello studio. Le caratterisctiche dei due gruppi di pazienti erano simili. Dopo un anno uno screening ecocardiografico avveniva nel 52,2% dei pazienti sottoposti alle 2 telefonate di infermiere esperte rispetto al 22,3% di chi non le aveva ricevute. In una popolazione ad alto rischio di danno cardiaco un counseling telefonico fa sì che i pazienti si sottopongano di più ad una valutazione del rischio di scompenso cardiaco.

Sintomi vaginali in pazienti con neoplasia

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. Lo 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 dopo ogni attività sessuale. I sintomi miglioravano 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 era superiore in chi riceveva il deidroepiandrosterone.

Vampate di calore

Dati preliminari sembrano evidenziare l'efficacia del magnesio nel controllare le vampate di calore in donne affette da cancro della mammella.

In questo studio randomizzato doppio cieco placebo controllato donne con vampate di calore erano randomizzate a ricevere ossido di magnesio 800 mg o 1200 mg al giorno o il rispettivo placebo[11]. Le vampate di calore erano registrate per una settimana prima dell'inizio del trattamento. Successivamente 289 pazienti erano randomizzate ai 4 bracci di tratta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:23:56

mento; le caratteristiche delle pazienti erano ben distribuite. La frequenza di vampate di calore e l'intensità si riducevano con tutti i trattamenti senza che vi fossero differenze tra le due dosi di magnesio e rispetto al placebo. Le pazienti che assumevano magnesio presentavano maggiore incidenza di diarrea.

Prevenzione della sindrome da lisi tumorale

Il rischio di sindrome da lisi tumorale ed i conseguenti danni renali aumentano di 1,75 e 2,21 volte rispettivamente per ogni mg/dL di aumento di acido urico; pertanto un miglior controllo di questo aumento durante la chemioterapia potrebbe essere un intervento ottimale per la prevenzione della sindrome da lisi tumorale. Il febuxostat, un inibitore selettivo somministrato per via orale della xantina ossidasi, è superiore rispetto all'allopurinolo nel diminuire i livelli di acido urico in soggetti con gotta.

Uno studio doppio cieco controllato di confronto fra febuxostat e allopurinolo è stato eseguito in pazienti con neoplasia ematologica a rischio alto od intermedio di sindrome da lisi tumorale. Il trattamento era iniziato due giorni prima della chemioterapia e continuato per 7-9 giorni. Le dosi di allopurinolo erano di 200/300/600 mg die, a scelta dell'investigatore, mentre quelle di febuxostat erano di 120 mg die. L'endpoint primario dello studio era la concentrazione di acido urico nei giorni 1-8 e il valore della creatininemia in basale e al giorno 8.

Sono stati valutati 339 pazienti con caratteristiche ben distribuite tra i due trattamenti eccetto che più pazienti con linfomi e leucemie acute erano trattati con febuxostat e più pazienti con leucemia linfatica cronica erano trattati con allopurinolo.

La concentrazione di acido urico era significativamente inferiore con febuxostat che con allopurinolo. Invece la creatininemia non aumentava con i due trattamenti. Infine non vi erano differenze in termini di tossicità.

Pertanto in questo studio il febuxostat era superiore all'allopurinolo nel ridurre i livelli di acido urico. Rimane da chiarire non osservando nei due gruppi di pazienti una sindrome da lisi tumorale, se questo endpoint aggiunge vantaggi clinici rispetto all'allopurinolo.

Inizio della terapia di supporto/palliativa

Studi clinici controllati supportano l'integrazione delle terapia di supporto/palliativa con i trattamenti antitumorali. Quanto precocemente questo debba avvenire non è stato ancora definito. Uno studio eseguito in pazienti con carcinoma metastatico ha randomizzato a ricevere tali terapie immediatamente o dopo tre mesi dalla diagnosi (studio ENABLE)[13]. Le misure di outcome erano l'impatto sulla qualità di vita e sui sintomi a 3 e 6 mesi e sulla sopravvivenza ad 1 anno.

Sono entrati nello studio 104 pazienti che hanno ricevuto immediatamente la terapia di supporto/palliativa e 103 pazienti che l'hanno ricevuta dopo 3 mesi. Il rischio di morte ad un anno era inferiore per i pazienti riceventi un immediato trattamento di supporto/palliativo (-28%). La sopravvivenza mediana era rispettivamente 18,3 mesi *versus* 11,8 mesi. Non vi erano d'altronde differenze a lungo termine né un impatto differente sui sintomi e sulla qualità di vita. •

Bibliografia

1. *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.*
2. *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.*
3. *Aapro MS. Phase III study of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting during repeated moderately emetogenic chemotherapy cycles. J Clin Oncol 2014; 32; 602s, abstract 9502.*
4. *Rapoport BL, 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 highly emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2014; 32: 636s, abstract 9638.*
5. *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.*
6. *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.*
7. *Goldhar H, et al. Long-term risk of heart failure associated with adjuvant trastuzumab in breast cancer patients. J Clin Oncol 2014; 32: 603s, abstract 9504.*
8. *Van Nimwegen FA, et al. Cardiovascular diseases after Hodgkin lymphoma treatment: 35- year disease risk and sequence of events. J Clin Ocnol 2014; 32: 603s, abstract 9505.*
9. *Hudson MA, et al. Increasing cardiovascular screening in at-risk adult survivors of pediatric malignancies: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2014; 32: 603s, abstract 9506.*
10. *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.*
11. *Park A, et al. NCCTG N10C2 (Alliance): a double-blind, placebo-controlled study of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes. J Clin Oncol 2014; 32: 604s, abstract 9508.*
12. *Spina M, et al. A randomised double blind phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol in the prevention of tumor lysis sindrome: Florence study. J Clin Oncol 2014; 32: 637s, abstract 9641.*
13. *Bakitas M, et al. The ENABLE III randomized controlled trial of concurrent palliative oncology care. J Clin Oncol 2014; 32: 605s, abstract 9512.*