- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:19:07

Novità sulle terapie di supporto/palliative dell'ASCO 2015

Fausto Roila, Maria Francesca Currà, Chiara Scafati, Sonia Fatigoni

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

Anche quest'anno numerosi abstract inerenti studi sulla terapia di supporto/palliativa sono stati presentati al congresso dell'ASCO tenutosi a Chicago. In questa rassegna presenteremo quelli più importanti e in qualche modo in grado di modificare o impattare la pratica clinica quotidiana.

Antiemetici

Il primo studio che segnaliamo in questa sezione è uno di fase II che ha valutato il ruolo dell'olanzapina in associazione ad un NK1 antagonista, un 5-HT3 antagonista e desametasone nella prevenzione della nausea e del vomito in donne affette da carcinoma ginecologico sottoposte per la prima volta a chemioterapia altamente emetogena (cisplatino ≥ 50 mg/m^2)[1]. L'olanzapina a dosi di 5 mg al giorno era iniziata il giorno prima della somministrazione del cisplatino e poi ripetuta al momento di andare a letto fino al giorno 5 dopo la chemioterapia. In 40 pazienti la percentuale di risposte complete era del 97,5% nel giorno 1, 95,0% nei giorni 2-5 e 92,5% nei giorni 1-5 dopo la chemioterapia.

Il ruolo degli NK1 antagonisti nella prevenzione della nausea e del vomito in pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena (carboplatino, oxaliplatino, irinotecan, ecc.) è stato poco studiato. Questo è dovuto al fatto che tali antiemetici sono stati valutati soprattutto in pazienti sottoposti a cisplatino o a chemioterapia con antracicline e ciclofosfamide in donne affette da carcinoma della mammella (chemioterapie classificate attualmente come altamente emetogene).

Uno studio randomizzato doppio cieco di fase III, che è stato presentato sia all'ASCO che al MASCC, ha valutato il fosaprepitant versus placebo, ambedue associati ad ondansetron più desametasone in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia moderatemente emetogena[2]. I pazienti ricevevano fosaprepitant 150 mg ev + ondansetron 8 mg os e desametasone 12 mg os oppure ondansetron 8 mg os due volte die nei giorni 1-3 e desametasone 20 mg os nel giorno 1.

L'endpoint primario dello studio era la risposta completa nei giorni 2-5. Tale endpoint, che è stato adottato da molti degli studi sugli antiemetici pubblicati recentemente che hanno valutato gli NK1 antagonisti, è metodologicamente poco appropriato in quanto è fortemente influenzato dai risultati che i pazienti ottengono nelle prime 24 ore. A differenza però degli altri studi di fase III eseguiti con NK1 antagonisti (1/1 del netupitant* e 3/3 con il rolapitant*) in cui si confrontava il nuovo NK1 antagonista versus placebo in pazienti sottoposti a cisplatino o chemioterapia con antracicline e ciclofosfamide in donne affette da carcinoma della mammella, tutti studi non etici in quanto l'efficacia del NK1 antagonista era già stata dimostrata nel 2003 e nel 2005, rispettivamente, in questo studio l'uso del placebo è corretto perché mancava una dimostrazione certa della superiorità del NK1 antagonista rispetto al placebo. Oltre 1000 pazienti sono entrati nello studio.

La risposta completa era significativamente superiore con fosaprepitant (78,9% versus 68,5% nei giorni 2-5, e 77,1% versus 66,9% nei giorni 1-5) mentre era simile nel giorno 1 (93,2% versus 91,0%). Tale risultato era significativamente superiore con il fosaprepitant anche nel controllo del vomito. Il fosaprepitant non aumentava l'incidenza degli eventi avversi. Al momento non sono stati resi noti i risultati dell'analisi per tipo di chemioterapia ricevuto (carboplatino, oxaliplatino, etc.) che potrebbe definire quali dei pazienti arruolati hanno ottenuto un beneficio dall'aggiunta del fosaprepitant.

Infine uno studio prospettico coreano ha valutato l'incidenza di insufficienza surrenalica secondaria alla somministrazione del desametasone come antiemetico per la prevenzione dell'emesi acuta e ritardata indotta da chemioterapia altamente e moderatamentre emetogena. Il desametasone doveva essere utilizzato per almeno tre giorni per ogni ciclo di chemioterapia[3].

I pazienti da trattare con chemioterapia erano preliminarmente sottoposti ad un test rapido di stimolazione dell'ACTH per escludere quelli con insufficienza surrenalica. Veniva considerato positivo un test in cui i livelli serici di cortisolo non aumentavano sopra i 18 mcg/dl dopo la somministrazione di ACTH. Sono entrati nello studio 350 pazienti, di questi 56 (16,0%) presentavano una insufficienza surrenalica a 3 e 6 mesi dopo la prima dose di desametasone come an-

*Non disponibile in Italia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:19:07

tiemetico. L'incidenza era strettamente correlata con la durata di trattamento con megestrolo acetato, ma non con l'età, il sesso, il performance status, il tumore primitivo, lo stadio, il potenziale emetogeno della chemioterapia, gli antitumorali usati o la dose e la durata della terapia con desametasone. È molto importante quindi che gli oncologi conoscano questi risultati perché un'incidenza del 16% è clinicamente rilevante e da tenere presente.

Intervallo nella somministrazione dei difosfonati

Quest'anno viene presentato un altro studio importante sull'intervallo di somministrazione fra le dosi di acido zoledronico. È uno studio di non inferiorità eseguito in 1822 pazienti con metastasi ossee di carcinoma della mammella, della prostata e mieloma che ha confrontato la somministrazione standard di acido zoledronico (4 mg ogni mese) versus una somministrazione sperimentale (4 mg ogni 3 mesi)[4]. La dose di acido zoledronico somministrata era adattata alla clearance della creatininemia (da 4 mg con clearance ≥ 60 a 3,5 mg fra 50-59, 3,3 mg fra 40-49 e 3 mg fra 30-39). L'endpoint primario dello studio era la proporzione di pazienti in ogni gruppo che hanno avuto ≥ 1 evento scheletrico (radioterapia alle ossa, fratture, compressione midollare, chirurgia). I margini di non inferiorità considerati clinicamente rilevanti erano il 7%.

La proporzione di pazienti che hanno presentato un evento scheletrico era del 29% con ambedue le schedule di somministrazione dell'acido zoledronico. La somministrazione ogni 3 mesi non era inferiore ad una somministrazione ogni mese per tipo di neoplasia, dolore, performance status.

L'incidenza di osteonecrosi della mandibola (2% versus 1%) e di insufficienza renale (1,2% versus 0,6%) di 4 mg ogni mese versus 4 mg ogni 3 mesi non era significativamente differente tra le due modalità di somministrazione. Questo studio pertanto conferma che l'acido zoledronico può essere somministrato ogni 3 mesi con simile efficacia e tossicità della somministrazione mensile.

Disturbi cognitivi da chemioterapia in pazienti con carcinoma della mammella

Uno studio osservazionale, eseguito in 366 pazienti con carcinoma non metastatico della mammella non precedentemente sottoposte a chemioterapia e 366 controlli, ha valutato con il FACT-Cog utilizzato una settimana prima e 4 settimane dopo la chemioterapia il deficit cognitivo indotto dalla chemioterapia[5]. Le stesse pazienti e i controlli erano sottoposte a 4 valutazioni neuropsicologiche per valutare le funzioni esecutive. Le pazienti trattate con chemioterapia presentavano un deficit cognitivo significativamente superiore rispetto ai controlli così come peggiori performance delle funzioni esecutive. Il deficit cognitivo era influenzato dai geni della longevità e da segnali di neurotrasmissione e si accompagnava ad un aumento degli indicatori di infiammazione (IL-1β, MCP-1, sTNFR1).

Un altro studio randomizzato di fase III condotto in 479 pazienti non metastatici che iniziavano un trattamento che-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:19:07

mioterapico, ha valutato l'efficacia dell'esercizio per migliorare il deficit cognitivo e l'infiammazione[6]. I pazienti randomizzati a fare esercizio, oltre la chemioterapia ricevevano un programma di 6 settimane di esercizio a domicilio di tipo aerobico e anaerobico. Il deficit cognitivo era misurato con il FACT-Cog; si valutava inoltre l'impatto dell'esercizio sull'infiammazione determinando prima e dopo l'intervento i livelli di citochine proinfiammatorie (IFNg, IL-8, IL-1b) e di citochine anti-infiammatorie (IL-6, IL-10, sTNFra). I risultati evidenziavano differenze significative nel punteggio totale di deficit cognitivo, nel deficit cognitivo percepito, nell'impatto del deficit cognitivo sulla qualità di vita delle pazienti sottoposte all'esercizio. L'esercizio induce una risposta anti-infiammatoria nelle pazienti con cancro che protegge dal deficit cognitivo.

Fatigue ed esercizio fisico

L'attività fisica ha dimostrato in numerose neoplasie di migliorare gli indicatori di performance, i risultati dal punto di vista fisico, il benessere psicologico, la funzionalità self-reported, i sintomi e la qualità di vita nel suo insieme. Pochi sono però i dati disponibili nel carcinoma del polmone.

Uno studio ha randomizzato 112 pazienti affetti da cancro del polmone localmente avanzato o metastatico che avevano un'aspettativa di vita di almeno 6 mesi ed erano in grado di eseguire un test che prevedeva di camminare per 6 minuti a ricevere i trattamenti usuali (il 75-80% dei pazienti era sottoposto a chemioterapia ed il 17-19% a *targeted therapies*) o i trattamenti usuali più un programma settimanale di attività fisica e di supporto comportamentale[7].

L'endpoint primario dello studio era il miglioramento della fatigue a 2 mesi (una riduzione di 6 punti della scala della fatigue del questionario FACT-F). L'aderenza allo studio era del 69% per quanto riguarda l'attività fisica e del 75% per le sessioni comportamentali. L'attività fisica riportata dai pazienti del gruppo intervento migliorava a 4 mesi così come aumentava l'esercizio di moderata intensità a 2, 4 e 6 mesi. Questo non si traduceva però in un miglioramento della fatigue a due mesi rispetto al gruppo di controllo così come non impattava significativamente sulla qualità di vita, sui sintomi, sullo stato fisico o funzionale e sulla sopravvivenza globale dei pazienti.

Anche nelle pazienti sopravvissute ad un carcinoma ovarico i dati dell'impatto dell'esercizio fisico sulla qualità di vita sono pochi. Uno studio ha randomizzato 144 pazienti che hanno completato 6 mesi di chemioterapia per carcinoma dell'ovaio a ricevere un programma di 6 mesi di attività fisica o far parte di un gruppo di controllo[8]. Le pazienti arruolate nel braccio attività fisica ricevevano ogni settimana una telefonata da un preparatore atletico certificato ed erano consigliate di aumentare di 150 minuti alla settimana l'esercizio aerobico. Il gruppo di controllo riceveva la telefonata settimanale per discutere un problema di salute correlato al carcinoma dell'ovaio. Le condizioni basali dei due gruppi erano simili. Dopo 6 mesi il gruppo sottoposto a esercizio fisico presentava un miglioramento statisticamente significativo dell'esercizio settimanale (133 minuti alla settimana versus 59 minuti alla settimana, rispettivamente). La componente fisica della qualità di vita era migliorata con l'esercizio fisico ed era peggiorata nel gruppo di controllo. Vi era infine un miglioramento bordeline della fatigue nel gruppo sottoposto ad esercizio fisico.

Un altro studio, eseguito in 196 pazienti sopravviventi ad una neoplasia, ha randomizzato a ricevere un programma di esercizio fisico per 12 settimane (LIVESTRONG) o a far parte del gruppo di controllo[9]. La maggior parte di tali pazienti era affetta da stadi I e II di neoplasia e nel 50% avevano presentato un carcinoma della mammella. La maggior parte dei pazienti arruolati era inattiva con solo un 34% di essi che segnalava di eseguire più di 150 minuti alla settimana di attività fisica. I pazienti randomizzati a ricevere il programma aumentavano significativamente l'attività fisica rispetto a coloro che fungevano da braccio di controllo (75% versus 25% aumentavano l'esercizio per più di 150 minuti alla settimana). Ciò si traduceva anche in un miglioramento del benessere, della qualità di vita valutata con il questionario FACT-G ed in una diminuzione della fatigue.

Funzionalità renale e tossicità da chemioterapia

I pazienti anziani sono più a rischio di tossicità in seguito ad un trattamento antitumorale, questo anche perché c'è un declino della funzionalità renale in rapporto all'età. Uno studio ha confrontato l'associazione tra 4 differenti formule per calcolare la funzionalità renale (Jellille modificata, Cockcroft-Gault, Wright e Modification of Diet in Renal Disease – MDRD) e l'insorgenza di tossicità di grado III-V[10]. Sono stati valutati 492 pazienti di cui il 43% era di età superiore o uguale a 75 anni. La stima media della funzione renale misurata con le 4 formule variava da 56 a 78 mL/min. La tossicità di grado III-V si osservava nel 53% dei pazienti. La diminuzione della clearance della creatinina valutata con la formula di Cockcroft-Gault che utilizzava il peso corporeo attuale si associava con un aumentato rischio di tossicità indotta dalla chemioterapia: per ogni diminuzione di 10 mL/min della clearance aumentava il rischio della tossicità del 12%. Questa correlazione non era evidente con le altre formule utilizzate per calcolare la clearance della creatininemia né con la creatininemia serica. Inoltre non vi era correlazione con la riduzione della dose e la durata di somministrazione della chemioterapia e la tossicità. In conclusione la creatininemia sierica non è adeguata per valutare il rischio di tossicità della chemioterapia negli anziani. La formula che meglio esprime il rischio di tossicità è quella di Cockcroft-Gault.

Prevenzione dell'alopecia indotta da chemioterapia

Il sistema DigniCap è il primo sistema di *scalp cooling* approvato dalla Food and Drug Administration per minimizzare l'alopecia da chemioterapia. Il sistema è stato lungamente utilizzato in Europa dagli inizi degli anni '80 e poi abbandonato poiché ritenuto poco efficace e fastidioso da sopportare durante la chemioterapia. L'alopecia è un evento fortemente negativo per le pazienti affette da cancro della mammella sottoposte a chemioterapia adiuvante. Uno studio ha valutato l'efficacia del sistema in 101 pazienti con carcinoma della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:19:07

mammella sottoposte a chemioterapia adiuvante con docetaxel-ciclofosfamide (76%), docetaxel-carboplatino (12%) e paclitaxel settimanale (12%)[11]. Escluse erano le pazienti sottoposte ad antracicline seguite da taxani. La valutazione era eseguita confrontando le fotografie della quantità di capelli prima della chemioterapia con quella un mese dopo la fine della chemioterapia. Veniva considerato un successo una perdità dei capelli ≤ 50% (score 0-2). Un successo si otteneva nel 71% delle pazienti in confronto a 0/16 pazienti che fungefano da gruppo di controllo in quanto non si erano sottoposte allo scalp cooling. Il 39% delle pazienti presentava una perdita di capelli minima o assente. Il trattamento era ben tollerato e non vi erano evidenze di metastasi al cuoio capelluto. Ovviamente sono necessari più studi controllati per meglio definire il reale vantaggio del sistema. •

Bibliografia

1. *Abe M, et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for the prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting for gynecological cancer: KCOG G-1301 phase II trial. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract TPS9639.*
2. *Rapoport BL, et al. A phase III, randomized, double-blind study of single-dose intravenous fosaprepitant in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9629.*
3. *Han HS, et al. Prospective multicenter study evaluating adrenal suppression after dexamethasone therapy as an antiemetic in cancer patients: a KSWOG (Korean South West Oncology Group) study. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9605.*
4. *Himelstein AL, et al. CALGB70604(Alliance): a randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9501.*
5. *Janelsins MC, et al. Chemotherapy-related cognitive impairment and neurotransmitter signaling, longevity, and inflammation pathways in 366 breast cancer patients and 366 age-matched cancer-free controls: a prospective, nationwide, longitudinal URCC NCORP study. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9503.*
6. *Mustian KM, et al. EXCAP exercise effects on cognitive impairment and inflammation: a URCC NCORP RCT in 479 cancer patients. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9504.*
7. *Vardy JL, et al. The impact of physical activity on fatigue and quality of life in lung cancer patients: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9507.*
8. *Zhou Y, et al. Randomized trial of exercise on quality of life and fatigue in women with ovarian cancer: the Women's Activity and Lifestyle Study in Connecticut (WALC). J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9505.*
9. *Irwin ML, et al. Impact of the LIVESTRONG at the YMCA Program on physical activity, fitness and quality of life in cancer survivors. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9508.*
10. *Peterson LL, et al. Association between renal function and chemotherapy-related toxicity in older adults with cancer. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9509.*
11. *Rugo HS, et al. Clinical performance of the DigniCap system, a scalp hypothermia system, in preventing chemotherapy-induced alopecia. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl.): abstract 9518.*