- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Sun, 06 Jul 2025, 02:47:35

Novità sulle terapie di supporto/palliative nel 2016

Fausto Roila

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

Anche quest'anno si descriveranno le novità più importanti pubblicate su riviste internazionali o presentate in forma di abstract ai congressi oncologici più importanti sulle terapie di supporto/palliative in oncologia medica. Ovviamente la selezione è soggettiva e non riporta articoli che si sono ritenuti di scarsa importanza ma che altri colleghi potrebbero valutare diversamente.

Dolore neoplastico

L'ASCO ha recentemente pubblicato una linea guida nel trattamento del dolore cronico nei lungo sopravviventi dal cancro[1]. Le linee guida finora pubblicate dalla Società degli oncologi americani hanno riguardato il trattamento del dolore acuto e del dolore cronico in pazienti con malattia avanzata. In queste, invece l'ASCO affronta il problema in un'altra popolazione di pazienti neoplastici potenzialmente guariti che vanno protetti dai rischi di un uso improprio degli oppioidi (abuso, dipendenza psichica) o da effetti collaterali associati al loro uso prolungato (costipazione, confusione mentale, endocrinopatie come ipogonadismo o fatigue, ridotta libido, osteoporosi, neurotossicità come mioclonie, turbe cognitive, rischio di caduta nei pazienti anziani, iperalgesia, disordini del respiro durante il sonno specie se associati a benzodiazepine). Chi sono i lungo sopravviventi e qual è l'entità del problema? Un lungo sopravvivente è una persona con una storia di cancro che è oltre la diagnosi e oltre la fase di trattamento. Negli Stati Uniti ci sono 14 milioni di lungo sopravviventi, due terzi dei quali hanno sopravvissuto ≥ 5 anni dalla diagnosi. La prevalenza di dolore nei lungo sopravviventi dal cancro è molto variabile ma con percentuali che arrivano fino al 40% dei pazienti. Negli Stati Uniti l'uso di oppioidi è associato a seri problemi: quasi 20.000 morti per overdose nel 2014, più di 10 milioni di persone che usa oppioidi per ragioni non mediche e circa 2 milioni che hanno una diagnosi di disordine da uso di oppioidi. I criteri diagnostici del disordine da uso di oppiacei sono: a) usare un oppioide in quantità crescenti e per più lungo tempo di quanto pianificato; b) desiderio persistente o sforzo senza successo di interrompere o controllare l'uso di oppioidi; c) spendere un tempo esagerato per ottenere, usare o guarire dall'uso/abuso di oppioidi; d) forte desiderio o urgenza di usare gli oppioidi; e) interferenza dell'uso degli oppioidi con importanti doveri o obblighi sociali; f) uso continuato nonostante problemi interpersonali e sociali (interferenze con il lavoro); g) riduzione o eliminazione di attività importanti a causa dell'uso di oppioidi; h) uso di oppioidi in situazioni particolari (ad esempio durante la guida); i) uso continuato di oppioidi nonostante problemi fisici o psicologici o ambedue; l) necessità di aumentare la dose per ottenere la stessa efficacia; m) sindrome da sospensione quando si diminuisce la dose dell'oppioide.

Essendoci quindi una vera e propria epidemia, i Centers for Disease Control and Prevention hanno prodotto 12 raccomandazioni rigorose per la prescrizione di oppioidi per il dolore cronico nella popolazione generale[2]. Ad esempio si consiglia di utilizzare una terapia non farmacologica o farmaci non oppioidi, di usare gli oppioidi solo se i benefici attesi (controllo del dolore e miglioramento della funzionalità) sono superiori ai rischi, di discutere con il paziente gli obiettivi del trattamento prima di iniziare gli oppioidi e, se si decide per un loro uso, vanno preferiti oppioidi a rapido rilascio, usando la dose più bassa possibile, sottolineando i rischi di usare dosi superiori a 50 mg di morfina die e di non superare la dose di 90 mg/die. Inoltre bisogna dosare gli oppioidi nelle urine prima di iniziare il trattamento e non vanno associate benzodiazepine ad oppioidi.

Si tratta quindi di una pletora di note di cautela nell'uso di oppioidi con il rischio che probabilmente diminuirà il numero di medici che prescrivono oppioidi e la conseguenza che un più alto numero di pazienti soffrirà per scarso controllo del dolore.

Le linee guida ASCO, rivolte ai pazienti oncologici, raccomandano di screenare il lungo sopravvivente ad ogni visita per la presenza di dolore. I pazienti con dolore di nuova insorgenza dovrebbero essere rivalutati per escludere una recidiva di malattia o un secondo tumore, trattati e monitorati. È opportuno durante le visite considerare le sindromi da dolore cronico causate dalle terapie (ad esempio dolori da chemioterapia quali: necrosi avascolare ossea secondaria ad uso di steroidi per lungo tempo, neuropatie periferiche; da ormonoterapia: artralgie e mialgie, osteoporosi e rischio di frattura; da radioterapia: cistiti, proctiti, linfedema, osteonecrosi; da chirurgia: linfedema, sindrome dell'arto fantasma, dolore da mastectomia e toracotomia). Inoltre le linee guida dell'ASCO raccomandano di somministrare analgesici non oppioidi (FANS, paracetamolo) e adiuvanti (antidepressivi e anticonvulsivanti) per controllare il dolore cronico e/o per migliorare la funzionalità del paziente. Gli oppioidi vanno usati solo in pazienti selezionati che non rispondono alle terapie sopra riportate. Ovviamente va valutato il rischio di eventi avversi da oppioidi e va minimizzato il rischio di abuso e dipendenza da oppioidi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Sun, 06 Jul 2025, 02:47:35

In contrasto con queste problematiche è la prevalenza del dolore da cancro osservata in una revisione sistematica e del dolore neuropatico che indica la necessità di un ulteriore sforzo per superare le barriere frapposte alla diffusione ed uso degli oppioidi e dalla necessità di implementare le strategie per trattare ottimamente il dolore cronico in generale ed il dolore neuropatico in particolare. Infatti, in 122 studi, che hanno valutato 63.500 pazienti, la prevalenza del dolore da cancro era del 39,3% dopo trattamento curativo, del 55% durante la terapia antitumorale e del 66,4% nei pazienti terminali o con malattia metastatica. Dolore moderato-severo era riferito dal 38% dei pazienti[3]. In un altro studio sono stati valutati i risultati di 29 studi osservazionali: la prevalenza del dolore neuropatico era 31,2%, che era superiore nei pazienti ricoverati o in hospice rispetto a quelli ambulatoriali[4].

Uno studio randomizzato in aperto eseguito in Italia in 240 pazienti con dolore moderato da cancro ha confrontato oppiodi deboli (240 mg di codeina, 180 mg se associata a paracetamolo, o 400 mg die di tramadolo) rispetto a basse dosi di morfina (fino 30 mg die) per 28 giorni[5]. L'endpoint primario dello studio era una riduzione del 20% nell'intensità del dolore in una scala numerica da 0 a 10. Rispetto al dolore basale dopo 28 giorni il dolore si riduceva significativamente più con morfina a basse dosi che con codeina o tramadolo (88,2% versus 57,7%). Più pazienti sottoposti a oppioidi deboli cambiavano trattamento per mancanza di efficacia. Gli effetti collaterali erano simili tra i due trattamenti. Questo studio autorizza quindi ad iniziare immediatamente l'oppioide forte se il dolore non è controllato da un FANS. Il ruolo del secondo gradino della scala WHO nel controllo del dolore, che aveva un valore prevalentemente educativo, è quindi superato.

Infine uno studio sulla tossicità del metadone[6]. Questo farmaco ha possibili vantaggi rispetto agli altri oppioidi: basso costo, alta biodisponibilità, lunga emivita, mancanza di metaboliti attivi e possibile superiore efficacia nel dolore neuropatico rispetto agli altri oppioidi data l'interazione con i recettori N-methyl-D-aspartato. Come è successo con l'allungamento del tratto Q-T che si ha con dosi di metadone superiori a 100 mg/die e che richiede in tali casi un monitoraggio dell'ECG, precedenti studi hanno suggerito un'associazione tra metadone e ipoglicemia (glucosio < 70 mg/dL). Questo studio retrospettivo in 641 pazienti ha confermato una significativa associazione con dosi > 40 mg/die. Una correlazione dose-risposta era osservata con dosi > 80 mg/die. Quindi si raccomanda il monitoraggio del glucosio con dosi di metadone ≥ 40 mg/die.

Antiemetici

Nella tabella I sono riportate le raccomandazioni recentemente pubblicate dal MASCC/ESMO inerenti la prevenzione ed il controllo dell'emesi da chemioterapia[7].

Per quanto concerne gli antagonisti degli NK1 recettori non sono stati pubblicati studi comparativi fra i 3 farmaci disponibili (aprepitant e il suo profarmaco fosaprepitant, netupitant, disponibile in unica compressa con il palonosetron, e il rolapitant che sarà rimborsato fra poco in Italia) per identificare differenze di efficacia o tossicità. Pertanto la scelta dovrebbe essere fatta in base al loro costo.

Nelle tabelle II, III e IV sono riportate le dosi raccomandate dalle linee guida dei 5-HT3 antagonisti, del desametasone e degli NK1 antagonisti.

L'olanzapina è un farmaco antipsicotico che blocca multipli neurorecettori nel sistema nervoso centrale coinvolti nel fenomeno della nausea e del vomito da chemioterapia: dopamina D_1, D_2, D_3, serotonina 5-HT_{2a} 5-HT_{2c}, 5-HT_3 e 5-HT_6, recettori, α_1 adrenergici, muscarinici e recettori H_1 dell'istamina. Alcuni studi di fase II sull'olanzapina sembravano suggerire una importante attività antiemetica specie nel controllo della nausea. Uno studio di fase III eseguito in 380 pazienti trattati con chemioterapia fortemente emetogena ha confrontato la profilassi standard con fosaprepitant 150 mg ev. ed un 5-HT3 antagonista ev. ambedue somministrati prima della chemioterapia, e desametasone 12 mg os prima della chemioterapia e 8 mg os il giorno 2, 3 e 4 associata o meno ad olanzapina 10 mg nei giorni 1-4 a partire dal giorno della chemioterapia[8]. L'endpoint primario dello studio era l'assenza di nausea che si osservava nel 73,8% versus 45,3% dei pazienti nel giorno 1, nel 42,4% versus 25,4% nei giorni 2-5 dopo la chemioterapia e nel 37,3% versus il 21,9% nei giorni 1-5. Tali differenze erano tutte statisticamente significative. Lo stesso si osservava considerando la percentuale di risposte complete (no vomito e no terapia di salvataggio). L'aggiunta di olanzapina aumentava la sedazione dei pazienti che però era di grado 3 in meno del 5% dei pazienti.

Infine uno studio non ancora pubblicato presentato all'ASCO ha confrontato due diverse dosi di olanzapina (5 mg

Tabella I. ***Profilassi emesi da chemioterapia.***

	Acuta	*Ritardata*
Cisplatino	5HT3+DEX+NK1 5HT3+DEX+APR	DEX DEX+APR o MTC
AC	5HT3+DEX+NK1 5HT3+DEX+APR	— APR o DEX
Non-AC MEC	5HT3+DEX	DEX
Carboplatino	5HT3+DEX+NK1 5HT3+DEX+APR	— APR
LEC	5-HT3 o DEX o DA	—
Minima EC	—	—
3-5 giorni CDDP	5HT3+DEX+NK1	DEX
Alte dosi CT	5HT3+DEX+APR	APR
Breakthrough emesi	olanzapina	
Emesi refrattaria	altro 5-HT3, NK1, DA, benzodiazepine	

AC: antracicline + ciclofosfamide; **MEC**: chemioterapia moderatamente emetogena; **LEC**: chemioterapia scarsamente emetogena; **CDDP**: cisplatino; **5HT3**: 5HT3 antagonisti; **DEX**: desametasone; **APR**: aprepitant; **DA**: antagonisti della dopamina; **MTC**: metoclopramide.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Sun, 06 Jul 2025, 02:47:35

Tabella II. *Dosi raccomandate di un 5-HT3 antagonista.*

Antiemetico	*Via*	*Dose*
Ondansetron	EV Orale	8 mg o 0,15 mg/kg 16 mg
Granisetron	EV Orale	1 mg o 0,01 mg/kg 2 mg (o 1 mg)
Dolasetron	Orale	100 mg
Tropisetron	EV Orale	5 mg 5 mg
Palonosetron	EV Orale	0,25 mg 0,5 mg

EV: endovena.

Tabella III. *Dosi raccomandate di desametasone.*

Desametasone	*Dosi e schedule*
Alto rischio	
– emesi acuta	20 mg [12 mg quando usato fos(aprepitant) o netupitant]
– emesi ritardata	8 mg bid per 3-4 giorni [8 mg die quando usato con (fos)aprepitant o netupitant]
Moderato rischio	
– emesi acuta	8 mg
– emesi ritardata	8 mg die (o 4 mg bid) per 2-3 giorni
Basso rischio	
– emesi acuta	4-8 mg

Bid: due volte die.

Tabella IV. *Dosi raccomandate di NK1 antagonisti.*

NK1 antagonisti	*Dose e schedula*
Aprepitant e fosaprepitant	
– emesi acuta	APR 125 mg os il giorno della CT o FOS 150 mg ev il giorno della CT
– emesi ritardata	80 mg os giorni 2 e 3 dopo la CT o niente se usato FOS
Rolapitant	180 mg os il giorno della CT
Netupitant	300 mg netupitant/0,5 mg palonosetron os il giorno della CT

CT: chemioterapia.

versus 10 mg) in combinazione con un 5-HT3 antagonista, il desametasone e un NK1 antagonista in 153 pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena[9]. Non vi erano differenze di efficacia statisticamente significative tra le due dosi, mentre la sedazione era minore con 5 mg. Se tali risultati fossero confermati da altri studi la dose di 5 mg diventerebbe la dose di olanzapina da utilizzare per prevenire l'emesi da chemioterapia fortemente emetogena.

Infezioni

Le linee guida dell'ASCO per l'uso dei fattori di crescita granulocitari (G-CSFs) raccomandano una profilassi primaria quando il rischio di neutropenia febbrile indotta dalla chemioterapia è approssimativamente 20% o più e non sono disponibili regimi di simile efficacia e meno tossici che non richiedono G-CSFs. Per regimi dose-dense la profilassi con G-CSFs è suggerita solo nell'ambito di studi clinici o quando i regimi dose-dense sono supportati da dati di efficacia.

L'uso profilattico secondario è raccomandato in pazienti con neutropenia febbrile al primo ciclo di chemioterapia senza G-CSFs in cui una riduzione di dose o il ritardo nel trattamento possa compromettere il risultato. Infine i G-CSFs non vanno usati routinariamente in pazienti con neutropenia afebbrile.

Pegfilgrastim a dosi di 6 mg per ciclo dovrebbe essere somministrato 24 ore dopo la fine della chemioterapia. Nella pratica clinica molti pazienti ricevono pegfilgrastim lo stesso giorno alla fine della somministrazione della chemioterapia. Nel 2016 due studi hanno valutato i tempi ottimali di somministrazione del pegfilgrastim. In uno studio retrospettivo eseguito in 45.592 pazienti, che hanno ricevuto 179.152 dosi di pegfilgrastim, l'incidenza di neutropenia febbrile era significativamente superiore nei pazienti trattati lo stesso giorno rispetto a quelli trattati 2-4 giorni dopo la chemioterapia[10]. Nell'altro studio si valutavano i rischi di iniziale leucocitosi da pegfilgrastim somministrato 24, 72 o 96 ore dopo chemioterapia dose-dense. La leucocitosi predispone al rischio di sindrome da aumentata permeabilità capillare, rottura della milza e leucemia mieloide acuta. Il tempo migliore per prevenire la leucocitosi iniziale era la somministrazione di pegfilgrastim 72 ore dopo la chemioterapia[11].

In uno studio eseguito per definire la migliore profilassi delle infezioni da inserzione di cateteri intravascolari, 1181 pazienti sono stati randomizzati ad una antisepsi cutanea con 2% clorexidina-alcool o con 5% povidone iodino alcool con o senza lavaggio energico. Clorexidina-alcool riduceva significativamente l'incidenza delle infezioni da catetere rispetto a povidone iodino-alcool (0,28 casi versus 1,77 per 1000 giorni di catetere). Il lavaggio energico non era associato a differenze significative. Clorexidina-alcool induceva più reazioni cutanee gravi (3% versus 1%) e portava a discontinuare il trattamento in due pazienti.

Prevenzione della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare

Nel 2016 la International Initiative on Thrombosis and Cancer ha pubblicato le linee guida nella prevenzione della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare[12]. Le raccomandazioni sulla profilassi da eseguire nel paziente neoplastico sono di interesse per tutti gli oncologi perché purtroppo tuttora non sempre vengono tradotte nella pratica clinica. In pazienti con cancro sottoposti a chirurgia è raccomandata una profilassi da iniziare 2-12 ore prima dell'intervento da continuare per almeno 7-10 giorni nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore e fino a 4 settimane in quelli ad alto rischio sottoposti a chirurgia addominale e pelvica. La

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Sun, 06 Jul 2025, 02:47:35

profilassi è inoltre raccomandata in pazienti con cancro ospedalizzati e con ridotta mobilità mentre non lo è in pazienti ambulatoriali sottoposti a chemioterapia. Fanno eccezione pazienti affetti da carcinoma localmente avanzato o metastatico del pancreas o del polmone e pazienti con mieloma multiplo sottoposti a lenalidomide o talidomide + desametasone. In quest'ultimo caso gli antagonisti della vitamina K, l'eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche o basse dosi di aspirina hanno mostrato simile efficacia. Infine le linee guida raccomandano di non eseguire una profilassi della trombosi da catetere venoso centrale.

Cardiotossicità

Nel 2016 il *New England Journal of Medicine* ha pubblicato una messa a punto del problema della cardiotossicità da *target therapies* a cui si rimandano i lettori interessati[13].

Nel 2016 è stata anche pubblicata una metanalisi degli studi di terapia adiuvante del carcinoma della mammella trattato con trastuzumab che analizzava il rischio di scompenso cardiaco classe III-IV NYHA dopo un follow-up di 5-7 anni. L'incidenza di scompenso cardiaco era 1,44% nei pazienti trattati con trastuzumab vs placebo e il rischio relativo era 3,19 volte superiore rispetto al placebo. Il rischio relativo era superiore con dosi più alte (6,79 vs 2,64) e con una durata della terapia maggiore (9 settimane 0,50, 1 anno 3,29 e 2 anni 9,54)[14]. L'incidenza di disfunzioni cardiache era del 3-19%. Un numero maggiore di pazienti sospende il trattamento con trastuzumab per un declino ecocardiografico della frazione di eiezione ventricolare sinistra. Nei trial clinici esaminati non vi era una differente incidenza di mortalità per problemi cardiaci tra il trastuzumab ed il placebo. Va ovviamente ricordato che i pazienti arruolati nei trial clinici sono pazienti molto selezionati in quanto non hanno una pregressa storia di cardiopatia (scompenso cardiaco, ischemia, aritmia, ipertensione poco controllata e frazione di eiezione < 50%). D'altronde i criteri di inclusione ed il follow-up nella pratica clinica sono spesso meno stringenti ed è pertanto logico che l'incidenza di cardiotossicità nella pratica clinica sia superiore. In uno studio sono state valutate 18.540 donne, 79% di età < 65 anni, affette da carcinoma della mammella operato. L'incidenza di scompenso cardiaco o morte cardiovascolare era 3,08% mentre era 0,96% nel gruppo di controllo (donne senza carcinoma della mammella)[15]. A rischio più alto di cardiotossicità erano le pazienti trattate con trastuzumab associato a chemioterapia senza antracicline (1,76%) e come terapia sequenziale (3,96%).

La scelta di un monitoraggio intensivo ogni 3 mesi con ecocardiogramma è stato suggerito dagli enti regolatori. Il trastuzumab si sospende se la frazione di eiezione scende sotto il 50% o diminuisce del 10-15% rispetto al valore basale. Ma queste raccomandazioni devono valere per tutte le pazienti? Pertanto l'utilità di un monitoraggio intensivo per tutte le pazienti viene ridiscussa[16,17]. Infatti non è chiaro purtroppo se in pazienti asintomatiche il declino del LVEF è predittivo di futuro scompenso cardiaco. Non è altresì chiaro se un intervento precoce sulla base delle modifiche del LVEF riduca la cardiotossicità indotta dal trastuzumab (c'è una alta percentuale di pazienti in cui si ha un recupero spontaneo). Infine ci sono potenziali errori causati da variazioni temporali e indotti da diversi ecografisti nel definire il LVEF. Va ricordato inoltre che i costi correlati ad un eccesso di screening sono una realtà. Pertanto il monitoraggio intensivo dell'LVEF potrebbe non essere giustificato in chi non ha ricevuto antracicline o è in trattamento per carcinoma della mammella metastatico. Tali indicazioni ovviamente richiedono più studi per essere immediatamente tradotte nella pratica clinica.

Anche l'utilità dell'ecocardiogramma basale eseguito in tutte le pazienti è stato ridiscusso nel 2016. Questo viene eseguito per valutare la funzionalità cardiaca prima della somministrazione di antracicline o di trastuzumab. In uno studio sono state monitorate 1067 pazienti sottoposte ad ecocardiogramma basale[18]. Le pazienti con storia di cardiopatia erano escluse. Erano valutabili 600 pazienti. Un ecocardiogramma anormale era osservato in 13 (2,2%) delle pazienti di cui 9 presentavano una LVEF < 55%. Durante il follow-up solo 15 pazienti svilupparono eventi cardiaci. Nessuna di queste aveva un ecocardiogramma basale anormale.

Infine uno studio sulla prevenzione della cardiotossicità da trastuzumab con un inibitore dell'angiotensina II, il candesartan. Uno studio di fase III randomizzato, doppio-cieco, placebo-controllato ha valutato 210 pazienti con carcinoma della mammella operato Her2+ sottoposte a chemioterapia con antracicline e poi randomizzate a ricevere all'inizio del trastuzumab candesartan 32 mg die o placebo continuati fino 26 settimane dopo la fine del trastuzumab[19]. L'endpoint primario dello studio era l'incidenza di un evento cardiaco (diminuzione LVEF > 15% o sotto il 45%). Non sono state evidenziate differenze nell'incidenza di eventi cardiaci (19% con candesartan e 16% con placebo) e, rispettivamente, nell'incidenza cumulativa a due anni che era 0,28 e 0,16. Eventi avversi gravi si osservavano nel 24,8% e 15,5% delle pazienti, rispettivamente. In conclusione il candesartan non è in grado di contrastare il danno cardiaco già iniziato dalle antracicline. Va aggiunto che l'incidenza di danno cardiaco è bassa.

Prevenzione della perdita della fertilità

Come è noto la castrazione chimica potrebbe prevenire il danno indotto dalla chemioterapia sulle ovaie. Per prevenire la menopausa precoce e la perdita della fertilità 129 pazienti affette da linfoma Hodgkin e non-Hodgkin sottoposte a chemioterapia con agenti alchilanti sono state randomizzate a ricevere triptorelina ogni 12 settimane + noretisterone vs noretisterone da solo[20]. Purtroppo la triptorelina non era efficace nel prevenire la menopausa precoce (19,4% versus 25%) e non influenzava la percentuale di gravidanze future.

In un altro studio per prevenire l'insufficienza ovarica precoce e la perdita della fertilità 281 pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia adiuvante o neoadiuvante sono state randomizzate a ricevere o meno la triptorelina ogni 4 settimane per la durata della chemioterapia[21]. La triptorelina era efficace nel prevenire l'insufficienza ovarica precoce (a 5 anni si aveva ripresa delle mestruazioni nel 72,4% versus il 64,0%). Si ottenevano 8 gra-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Sun, 06 Jul 2025, 02:47:35

vidanze nel gruppo triptorelina e 3 nel gruppo di controllo.

Infine una metanalisi ha valutato il ruolo degli agonisti LH-RH nel preservare la funzione ovarica in donne affette da carcinoma della mammella operato e sottoposte a chemioterapia[22]. È stato valutato un totale di 1067 pazienti in sette studi. L'uso degli agonisti LH-RH si accompagna ad una più alta percentuale di ripresa delle mestruazioni dopo 6 e dopo 12 mesi dalla fine della chemioterapia (OR 2,41). L'uso di LH-RH si accompagnava ad un più alto numero di gravidanze sebbene questo risultato non sempre era riportato e non fosse statisticamente significativo. Secondo alcuni esperti la profilassi dell'insufficienza ovarica con LH-RH è ancora da considerarsi sperimentale e la differenza dei risultati ottenuti nei vari studi randomizzati è dovuta più a problemi metodologici che a reali differenze tra gli studi. I problemi metodologici riguardano soprattutto la definizione di insufficienza ovarica precoce, infatti l'impatto sulle mestruazioni non è un endpoint affidabile della riserva ovarica e le donne a cui si attribuisce un fallimento ovarico prematuro più frequentemente presentano mestruazioni irregolari che amenorrea o, viceversa, spesso si attribuisce una perdita ematica dai genitali ad una ripresa delle mestruazioni che spesso non lo è. A ciò va aggiunto che il tamoxifene può alterare la regolarità del ciclo mestruale complicando l'interpretazione della ripresa mestruale. Per evitare ciò è necessario che gli studi siano doppio cieco controllati.

Tossicità cutanea

Di rilievo nel 2016 vi è stato un solo studio eseguito in 150 pazienti sottoposti a erlotinib in 2° e 3° linea nel NSCLC che sono stati randomizzati a ricevere minociclina profilattica (100 mg due volte die per 4 settimane), minociclina alla comparsa del rash o nessun trattamento se non con grado 3 di tossicità cutanea[23]. L'incidenza di tossicità cutanea era dell'84%. La profilassi con minociclina ritardava il tempo alla comparsa di gradi più severi di rash. Nel braccio non trattamento il rash di grado 3 era superiore. La sopravvivenza globale mediana non era significativamente differente. Nonostante lo studio fosse negativo gli autori hanno consigliato minociclina profilattica o come trattamento alla comparsa del rash.

Anemia

Anche sulla terapia dell'anemia ho considerato rilevante solo uno studio pubblicato nel 2016. È uno studio di non inferiorità che valuta l'impatto sulla PFS della eritropoietina (40.000 IU sottocute alla settimana) usata per trattare l'anemia in pazienti sottoposte a chemioterapia per carcinoma della mammella metastatico[24]. L'endpoint primario era la PFS. In 2098 pazienti la PFS mediana era 7,4 mesi in ambedue i gruppi (HR 1.089; 95% CI, 0.988-1200), ma il limite superiore dell'hazard ratio (1.200) eccede il margine pre-specificato di non inferiorità (1.15). Pertanto lo studio non può escludere un aumento del 15% del rischio di progressione della malattia/morte e gli autori raccomandano di sottoporre le pazienti a trasfusioni di globuli rossi concentrati per trattare l'anemia.

Fatigue

È stato pubblicato uno studio singolo cieco in 424 donne affette da carcinoma della mammella che hanno completato la chemioterapia almeno 12 mesi prima che presentassero fatigue persistente con score ≥ 4 del Brief Fatigue Inventory[25]. Le pazienti sono state randomizzate ad autosomministrarsi, dopo training, agopressione rilassante, agopressione stimolante per 3 minuti, ogni giorno per 6 settimane o la terapia usuale della fatigue. In 270 pazienti la percentuale di pazienti con normale fatigue a 6 settimane era, rispettivamente, 66,2%, 60,9% e 31,3% e a 10 settimane 56,3%, 60,9% e 30,1%, differenze significativamente superiori con agopressione versus terapia usuale. Non vi erano differenze tra i due tipi di agopressione.

Nel 2016 è stata pubblicata una metanalisi degli studi randomizzati di fase II e III degli inibitori dei posti di blocco (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tremelimumab) sull'incidenza di fatigue[26]. A questo studio si rimanda per una migliore comprensione di questo importante effetto collaterale che purtroppo non ha terapie efficaci certe. Sono stati esaminati 17 studi. Rispetto ai controlli gli inibitori del CTLA-4 aumentavano la fatigue di tutti i gradi del 23% (di grado 3 del 72%); mentre gli inibitori del PD-1 diminuivano la fatigue di tutti i gradi del 28% (di grado 3 del 66%).

Linfedema

Nel 2016 uno studio ha valutato una serie di fattori prognostici del linfedema che sono quelli su cui le linee guida danno suggerimenti che spesso inducono stress e paura nelle pazienti. Lo studio è stato eseguito in 632 pazienti con carcinoma infiltrante della mammella operato con più di 6 mesi di follow-up che sono state screenate per linfedema e monitorate ad intervalli di 3-7 mesi[27]. Ad ogni visita, oltre la misura del volume degli arti superiori si riportava il numero dei prelievi di sangue, iniezioni, misurazioni della pressione arteriosa all'arto a rischio + numero di voli effettuati. In 3041 misurazioni effettuate non vi era una significativa associazione tra l'aumento di volume (o l'aumento di volume aggiustato per il peso) dell'arto e i prelievi di sangue, le iniezioni, il numero e la durata dei voli. I soli fattori prognostici di linfedema erano l'aumento ≥ 25 dell'indice di massa corporea, la dissezione linfonodale ascellare, l'irradiazione dell'ascella e la cellulite dell'arto.

In seguito alla non chiara evidenza scientifica su cui poggiano gli accorgimenti finora suggeriti per far prevenire o regredire il linfedema, nello stesso numero del *Journal of Clinical Oncology* viene pubblicato un altro lavoro che provocatoriamente suggerisce di abbandonare queste precauzioni[28]. Il linfedema è quindi una condizione cronica senza cura. L'unica vera prevenzione del linfedema è evitare la dissezione linfonodale ascellare che riduce il rischio di linfedema dal 20-30% al 5% quando si effettua l'esame del solo linfonodo sentinella. Si aggiunge che il linfedema non è causato dalla somministrazione di farmaci endovena o da prelievi di sangue nell'arto a rischio né dalla bassa pressione in cabina durante i voli (in precedenza venivano consigliati manicotti compressivi a tutte le donne che facevano un viaggio aereo).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Sun, 06 Jul 2025, 02:47:35

Infine si ricorda la dubbia utilità della fisioterapia, del drenaggio linfatico manuale e di approcci chirurgici (axillary reverse mapping, lymphatic microsurgical preventing healing).

Sempre nel 2016 una revisione della letteratura chiude il cerchio analizzando i risultati di 31 articoli che valutavano le evidenze scientifiche a supporto delle raccomandazioni inerenti i fattori prognostici dell'insorgenza del linfedema[29]. La revisione conclude che non è dimostrato il beneficio di un uso profilattico di bendaggi compressivi durante i viaggi aerei, di evitare misurazioni della PA o lacci emostatici per procedure chirugiche sull'arto, di prelievi di sangue e di iniezioni. Il ruolo delle temperature estreme (esposizione dell'arto ad alte o basse temperature, saune, ustioni cutanee) necessita di più studi. Le uniche evidenze certe è che vanno evitate infezioni e infiammazioni dell'arto superiore interessato.

Anoressia-cachessia

L'anoressia-cachessia è una condizione debilitante caratterizzata da scarso appetito e diminuzione del peso corporeo attraverso la perdita di massa corporea magra. Al momento i trattamenti disponibili hanno limitata efficacia e potenziali rischi specie nei pazienti con carcinoma disseminato. Anamorelina è un agonista dei recettori della grelina che produce il rilascio dell'ormone della crescita stimolando multipli pathways che regolano il peso corporeo, la massa corporea magra, l'appetito e il metabolismo. L'anamorelina è stata valutata in due studi doppio cieco di fase III (ROMANA 1 e ROMANA 2) vs placebo in 979 pazienti con NSCLC stadio III inoperabile e IV con cachessia (perdita ≥ 5% del peso corporeo entro i precedenti 6 mesi o BMI < 20 kg/m^2), tutti sottoposti a chemioterapia o radioterapia[30]. Anamorelina 100 mg os o placebo era somministrata una volta die per 12 settimane. Gli endpoint co-primari dello studio erano le modifiche dall'inizio della terapia alla fine delle 12 settimane nella massa corporea magra e nella forza della stretta della mano non dominante. Anamorelina aumentava significativamente la massa corporea grassa (+ 0,99 kg versus - 0,47 kg in ROMANA 1 e + 0,65 kg versus - 0,98 kg in ROMANA 2) rispetto al placebo. Anamorelina aumentava significativamente anche il peso corporeo medio (+ 2,20 kg vs 0,14 kg in ROMANA 1 e + 0,95 kg versus -0,57 kg in ROMANA 2) rispetto al placebo. Il farmaco riduceva significativamente i sintomi della anoressia-cachessia (item sull'anoressia-cachessia del questionario FACT) ed era ben tollerata (non differenze nei gradi 3-4 degli eventi avversi tra i due gruppi di pazienti).

Nel 2016 è stato pubblicato un altro studio con anamorelina, uno studio doppio-cieco di fase II eseguito in 181 pazienti giapponesi affetti da NSCLC stadio III inoperabile e IV con cachessia (perdita ≥ 5% peso corporeo entro i precedenti 6 mesi). I pazienti erano randomizzati a ricevere anamorelina 50 mg o 100 mg o placebo os ogni giorno per 12 settimane[31]. Anamorelina 100 mg (ma non 50 mg) aumentava significativamente la massa corporea magra (1,15 kg versus 0,55 kg), il Karnofsky performance status e la qualità di vita rispetto al placebo. Ambedue le dosi di anamorelina aumentavano significativamente il peso corporeo. Non c'erano modifiche della forza della stretta con la mano non dominante.

Dispnea

Non sono stati pubblicati studi controllati per valutare l'efficacia-tossicità dei corticosteroidi nel trattamento della dispnea in pazienti neoplastici ed il loro uso è basato su pochi studi retrospettivi. Uno studio di fattibilità, randomizzato doppio cieco in pazienti con dispnea ≥ 4 ha randomizzato a ricevere desametasone 8 mg due volte al giorno per 4 giorni e poi 4 mg due volte al giorno per 3 giorni versus placebo. I pazienti continuavano il trattamento per altri 7 giorni in aperto[32]. Sono entrati nello studio 35 pazienti che hanno completato la fase in cieco. Il desametasone riduceva significativamente la dispnea (-1,9 nella NRS al giorno 4 e -1,8 al giorno 7). Con il placebo si osservava una riduzione di -0,7 e -1,3, rispettivamente, differenze non statisticamente significative. Il desametasone migliorava la sonnolenza ed era ben tollerato.

Un altro studio di fase II in 173 pazienti con dispnea ≥ 4 randomizzati a ricevere agopuntura (sterno superiore, paravertebrale toracico, trigger point sul trapezio e LI4) versus morfina versus la combinazione. I pazienti sottoposti ad agopuntura avevano la morfina come rescue[33]. L'endpoint primario dello studio era la riduzione ≥ 1,5 nel VAS a 4 ore che si otteneva nel 74%, 60% e 66% dei pazienti sottoposti ad agopuntura, morfina e loro combinazione. Tale differenza non era statisticamente significativa. Il miglioramento era mantenuto nel 45% dei pazienti a 2 settimane. L'agopuntura riduceva l'ansietà e le dosi di rescue con morfina.

Infine uno studio doppio-cieco controllato in pazienti con dispnea episodica indotta da esercizio fisico (3-6 minuti di camminata) ha confrontato fentanyl pectina spray nasale versus placebo[34]. Sono entrati nello studio 24 pazienti; il fentanyl (15-25% della dose totale giornaliera ogni somministrazione) riduceva la dispnea significativamente rispetto al placebo a riposo (dopo una camminata di 6 minuti senza terapia), alla fine dei 6 minuti (dopo somministrazione di terapia) o di una camminata più lunga. Il placebo era efficace nel ridurre dispnea dopo 6 minuti di camminata.

Purtroppo nel controllo della dispnea si continua a pubblicare studi con un numero veramente esiguo di pazienti che non permette di valutare adeguatamente i farmaci studiati.

Sintomi muscolo-scheletrici indotti da inibitori dell'aromatasi

I sintomi muscolo-scheletrici dovuti agli inibitori dell'aromatasi come artriti, artralgie, mialgie, dolori muscolo-scheletrici, rigidità articolari e parestesie (ad esempio sindrome del tunnel carpale) sono stati esaminati in 370 pazienti affette da carcinoma della mammella operato e sottoposto a ormonoterapia precauzionale[35]. Di queste 302 pazienti (82%) riferivano tali sintomi; il 27% ha sospeso l'inibitore dell'aromatasi e di queste il 68% per sintomi muscolo-scheletrici. Il paracetamolo e lo yoga hanno permesso di continuare il trattamento al 27% di queste pazienti. Circa il 20% non ave-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Sun, 06 Jul 2025, 02:47:35

vano ottenuto benefici. Pochi studi d'altronde hanno dimostrato il beneficio di vari trattamenti: 2 piccoli studi randomizzati doppio cieco hanno mostrato il positivo impatto dell'agopuntura, 1 studio quello dell'esercizio fisico e della vitamina D.

Un altro studio ha valutato l'incidenza di sindrome del tunnel carpale in 3864 pazienti in post-menopausa ad alto rischio di carcinoma mammario randomizzate a ricevere anastrozolo versus placebo per 5 anni[36]. La sindrome era riferita da 65 pazienti (3,4%) sottoposte ad anastrozolo e 31 pazienti (1,6%) a placebo. Una sindrome severa era riferita da 10 pazienti, di cui 8 trattate con anastrozolo. Fattori di rischio erano un'alta BMI e la comparsa di sintomi muscoloscheletrici dopo l'ingresso nello studio. Sono state sottoposte a chirurgia 18 pazienti (0, 9%) versus 6 (0,3%), rispettivamente.

Vampate di calore

Nel 2016 è stata pubblicata una metanalisi che ha incluso 12 studi che hanno valutato l'efficacia dell'agopuntura nel trattamento delle vampate di calore in donne affette da carcinoma della mammella[37]. La metanalisi non ha evidenziato effetti favorevoli della agopuntura nel ridurre la frequenza delle vampate di calore. Vi era d'altronde una marcata eterogeneità degli studi.

In un altro studio, 190 pazienti affette da carcinoma della mammella con vampate di calore, non sottoposte a terapia (antidepressivi, fitoestrogeni, terapia ormonale sostitutiva, farmaci omeopatici, ecc.) sono state randomizzate a ricevere un booklet in cui si standardizzava il trattamento della sindrome climaterica ± 10 sedute settimanali di agopuntura[38]. L'endpoint primario dello studio era il punteggio delle vampate di calore alla fine del trattamento. L'agopuntura era significativamente superiore alla fine del trattamento, a 3 e a 6 mesi. Lo studio presenta però importanti limiti: vi era uno sbilanciamento dell'arruolamento nei due bracci dello studio (105 versus 85 pazienti), vi era un dropout di pazienti maggiore nel braccio di controllo e lo studio non era doppio-cieco.

Neurotossicità periferica

Nel corso degli anni sono stati sponsorizzati dal National Cancer Institute americano 15 studi sulla prevenzione-trattamento della neuropatia periferica da chemioterapia. Solo uno studio che ha valutato la duloxetina nel trattamento del dolore da neuropatia periferica ha dato risultati positivi. L'analisi di questi studi rappresenta l'oggetto di un lavoro che sottolinea alcune importanti lezioni tratte da questi studi[39]. In particolare la necessità di utilizzare i patients-related outcomes (in via di definizione anche nel nostro paese), la scoperta di predittori genetici della neurotossicità e l'eliminazione degli approcci pratici tradizionali come la valutazione della tossicità con i CTCAE. Inoltre va aggiunto che gli studi iniziali includevano uno scarso numero di pazienti che non potevano dimostrare differenze significative tra i gruppi a confronto.

Uno studio pubblicato nel 2016 ha confrontato la neurotossicità periferica acuta e cronica indotta da oxaliplatino e paclitaxel[40]. I sintomi da neuropatia acuta raggiungono l'acme circa al 3° giorno e l'insorgenza al primo ciclo predice la presenza nei cicli successivi. Quelli acuti da paclitaxel hanno simile intensità nei vari cicli e si risolvono fra i cicli. Quelli acuti da oxaliplatino hanno intensità di circa la metà al primo ciclo rispetto all'ultimo e non si risolvono completamento fra i cicli. Ambedue i farmaci inducono una neuropatia cronica prevalentemente sensitiva. La neuropatia da oxaliplatino peggiora dopo la fine della terapia e inizia a migliorare dopo 3 mesi dalla fine. Quella da paclitaxel comincia a migliorare immediatamente dopo la fine della chemioterapia. Durante il trattamento l'incidenza di neuropatia da paclitaxel è simile alle mani e ai piedi, quella da oxaliplatino è più frequente alle mani.

Un altro studio ha esaminato le correlazioni fra comorbilità e sviluppo di una neuropatia periferica in pazienti ≥ 65 anni sottoposti a una chemioterapia a base di taxani[41]. 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 comorbilità considerate erano: diabete, ipotiroidismo, ipertensione, ipercolesterolemia, infezioni da varicella-zooster, 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 neuropatia (25% versus 12%) rispetto a quelli trattati con docetaxel. L'associazione con derivati del platino ne aumentava l'incidenza. 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. In conclusione l'età e la storia di diabete sono fattori prognostici indipendenti dello sviluppo di neuropatia periferica. Per i pazienti diabetici tali farmaci vanno usati solo se non ci sono alternative terapeutiche.

Un altro 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/m^2 dose)[42]. La mano ed il piede non dominante servivano come braccio di controllo. L'endpoint primario dello studio era l'incidenza di neuropatia periferica indotta da chemioterapia. Di 44 pazienti inserite nello studio 4 non rispettavano i criteri di eleggibilità e 4 non hanno portato a termine i previsti 12 cicli di paclitaxel. Nei 36 pazienti valutabili l'incidenza del sintomo (28% versus 81%) così come la sensazione di dolore, i formicolii o la pesantezza che interferiscono 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 quindi ridurre i sintomi soggettivi e obiettivi della neuropatia periferica indotta da paclitaxel. Essendo lo studio non doppio cieco né randomizzato sono necessari ulteriori studi per determinare il ruolo di questa tecnica.

In modelli animali ed in uno studio di fase I il calmanga-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Sun, 06 Jul 2025, 02:47:35

fodipir ha dimostrato un'attività nella prevenzione della neurotossicità periferica da oxaliplatino. Nel 2016 uno studio di fase II doppio cieco, placebo-controllato è stato eseguito in 173 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto sottoposti a FOLFOX-6[43]. Il calmangafodipir alla dose di 2 e 5 µg/kg (inizialmente 10 µg/kg) per via endovenosa in 5 minuti era somministrato dieci minuti prima di ogni ciclo di chemioterapia. L'endpoint primario dello studio era la tossicità neurologica dopo ogni ciclo di chemioterapia. 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. È però necessario uno studio di fase III, attualmente in corso, per definire il ruolo del calmangafodipir.

Versamento pleurico maligno

Il ruolo dei FANS nel trattamento del versamento pleurico maligno non è noto, anche se alcuni esperti raccomandavano di non usarli perché potevano ridurre l'effetto della pleurodesi, così come non è noto se i risultati della pleurodesi sono influenzati dalle dimensioni del tubo.

Uno studio fattoriale 2x2 di fase III eseguito in 320 pazienti sottoposti a pleurodesi per versamento pleurico maligno (toracoscopia in 206 pazienti durante la quale si posizionava un tubo 24F, che erano randomizzati a ricevere un FANS o un oppioide e 114 pazienti divisi in 4 gruppi: tubo 24F e tubo 12 F ambedue randomizzati a ricevere FANS o oppioidi)[44]. I punteggi del dolore non erano significativamente diversi fra FANS e oppioidi (anche se più rescue erano somministrati a chi riceveva FANS) così come i fallimenti della pleurodesi a 3 mesi. Dolore era inferiore con tubo 12F che però dava più fallimenti della pleurodesi.

Broncorrea

Una revisione sistematica della letteratura ha identificato solo 20 case reports e case series sul trattamento sintomatico della broncorrea in pazienti con neoplasie polmonari, in particolare carcinomi bronchioloalveolari[45]. I trattamenti riportati come efficaci sono: steroidi, macrolidi, indometacina per via inalatoria, octreotide e inibitori della tirosin chinasi. Con alcuni di questi farmaci si osservava un impatto rilevante sui sintomi associati alla broncorrea quali tosse e dispnea.

Tossicità auricolare

Una messa a punto ha analizzato la tossicità sull'orecchio dei derivati del platino e dei trattamenti di supporto quali aminoglicosidi e diuretici di ansa. La prevalenza di tossicità auricolare in pazienti che hanno ricevuto farmaci ototossici varia dal 4% al 90%. In questi pazienti è necessario fare controlli dell'udito più frequenti[46].

Tossicità oculare

Le nuove *target therapies* sono state correlate ad un ampio spettro di tossicità oculare quali congiuntiviti, visione non chiara, cheratite, neurite ottica e retinopatie indotto da MEK inibitori. Tutte queste tossicità oculari sono riassunte in un lavoro pubblicato nel 2016 che richiede un interesse da parte del mondo oncologico[47]. •

Bibliografia

1. Paice JA, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 3325-45.
2. Dowell D, et al. JAMA 2016; 315: 1624-45.
3. van den Beuken-van Everdingen MH, et al. J Pain Symptom Manage 2016; 51: 1070-90.
4. Roberto A, et al. J Pain Symptom Manage 2016; 51: 1091-102.
5. Bandieri E, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 436-42.
6. Flory JH, et al. J Pain Symptom Manage 2016; 51: 79-87.
7. Roila F, et al. Ann Oncol 2016; 27: v119-v133.
8. Navari RM, et al. N Engl J Med 2016; 375: 134-42.
9. Hashimoto H, et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl.): abstract 10111
10. Weycker D, et al. Support Care Cancer 2016; 24: 2309-16.
11. Lambertini M, et al. Support Care Cancer 2016; 24: 1285-94.
12. Farge D, et al. Lancet Oncol 2016; 17: e452-466.
13. Moslehi JJ. N Engl J Med 2016; 375: 1457-67.
14. Farge D, et al. Lancet Oncol 2016; 17: e452-466.
15. Thavendiranathan P, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 2239-46.
16. Dang CT, et al. J Clin Oncol 2016, 34: 1030-3.
17. Brann AM, et al. JAMA Oncol 2016; 2: 1123-4.
18. Truong SR, et al. Oncologist 2016, 21: 666-70.
19. Boekhout AH, et al. JAMA Oncol 2016, 2: 1030-7.
20. Demeestere I, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 2568-74.
21. Lambertini M, et al. JAMA 2015; 314: 2632-40.
22. Munhoz RR, et al. JAMA Oncol 2016; 2: 65-73.
23. Melosky B, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 810-5.
24. Leyland-Jones B, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 1197-1207.
25. Zick SM, et al. JAMA Oncol 2016; 2: 1470-6.
26. Abdel-Rahman O, et al. Clin Oncol 2016; 28: e127-e138
27. Ferguson CM, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 691-8.
28. Ahn S, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 655-8.
29. Asdourian MS, et al. Lancet Oncol 2016; 17: e392-405.
30. Temel J, et al. Lancet Oncol 2016; 17: 519-31.
31. Takayama K, et al. Support Care Cancer 2016; 24: 3495-505.
32. Hui D, et al. J Pain Symptom Manage 2016; 52: 8-16.
33. Minchom A, et al. Eur J Cancer 2016; 61: 102-10.
34. Hui D, et al. J Pain Symptom Manage 2016; 52: 459-68.
35. Lombard GM, et al. Support Care Cancer 2016; 24: 2139-46.
36. Spagnolo F, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 139-43.
37. Salehi A, et al. Support Care Cancer 2016; 24: 4895-9.
38. Lesi G, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 1795-802.
39. Majithia N, et al. Support Care Cancer 2016; 24: 1439-44.
40. Pachman DR, et al. Support Care Cancer 2016; 24: 5059-68.
41. Hershman DL, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 3014-22.
42. Hanai A, et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl; abstr 10022).
43. Glimelius B, et al. J Clin Oncol 2016; 34: (suppl; abstr 10018).
44. Rahman NM, et al. JAMA 2015; 314: 2641-53.
45. Rèmi C, et al. J Pain Symptom Manage 2016; 51: 916-25.
46. Landier W. Cancer 2016; 122: 1647-58.
47. Stjepanovic N, et al. Ann Oncol 2016; 27: 998-1005.