- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:22:41

Focus sui congressi ECCO-ESMO-ESTRO e AIOM 2011

Fausto Roila
Sonia Fatigoni
SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera Terni

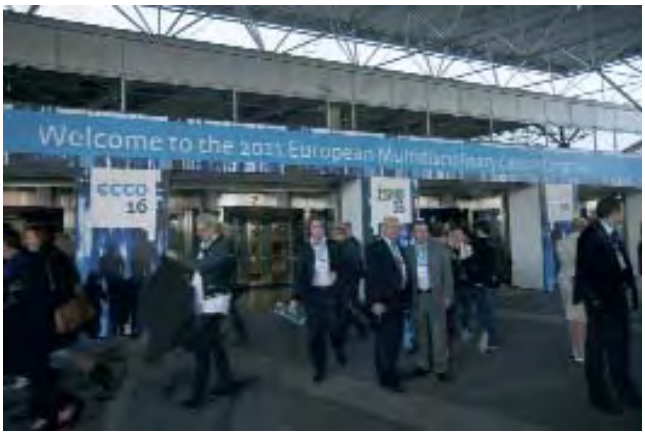
Nausea e vomito

Recentemente due studi hanno valutato l'incidenza dell'emesi ritardata in pazienti sottoposti a terapia antiemetica con palonosetron più desametasone prima della chemioterapia e randomizzati a ricevere desametasone (8 mg dose singola o 4 mg x 2 per via orale) o placebo nei giorni 2-3. Il primo studio[1] è stato eseguito in 300 pazienti affette da carcinoma della mammella e sottoposte a chemioterapia con ciclofosfamide ± antracicline. La percentuale di risposte complete (no vomito e no terapia di salvataggio) nel giorno 1 era 68,5% versus 69,5% nelle pazienti che successivamente ricevevano desametasone e placebo, mentre era 65,8% versus 62,3% nei giorni 2-5 e complessivamente 53,7% versus 53,6% nei giorni 1-5, rispettivamente. Nel secondo studio[2], eseguito in 324 pazienti valutabili trattati con vari farmaci moderatamente emetogeni (antraciclina + ciclofosfamide, oxaliplatino, irinotecan e carboplatino), le risposte complete erano, rispettivamente, nel giorno 1, 84,3% versus 88,6%; nei giorni 2-5, 77,7% versus 68,7% e nei giorni 1-5, 71,1% versus 67,5%. Le conclusioni di ambedue gli studi erano che la somministrazione di desametasone per la prevenzione dell'emesi ritardata da farmaci moderatamente emetogeni, come raccomandata dalle linee guida MASCC ed ESMO, non fosse più necessaria quando i pazienti ricevevano nel giorno 1 il palonosetron, un 5-HT3 antagonista a lunga durata d'azione. Ai congressi ECCO-ESMO-ESTRO ed AIOM è stata riportata un'analisi combinata dei due studi di fase III[3]. Sono stati valutati 624 pazienti che sono stati stratificati in due categorie in base alla presenza/assenza di nausea acuta o vomito acuto e valutati rispetto all'incidenza di nausea ritardata/vomito ritardato. Nei 544 pazienti senza vomito acuto, il vomito ritardato non era presente nel 96% dei pazienti riceventi placebo nei giorni 2-3 e nel 97% di quelli che ricevevano desametasone; nessuna differenza statisticamente significativa si evidenziava negli 80 pazienti che avevano presentato vomito acuto, in particolare non hanno avuto vomito ritardato il 64% dei pazienti riceventi placebo e il 73% di quelli sottoposti a desametasone. Inoltre, nei 390 pazienti senza nausea acuta, la nausea ritardata non era presente nel 65% dei pazienti riceventi placebo nei giorni 2-3 e nel 73% di quelli che ricevevano desametasone; nessuna differenza statisticamente significativa era evidente nei 234 pazienti che avevano presentato nausea acuta, in particolare non hanno avuto nausea ritardata il 18% dei pazienti riceventi placebo e il 19% di quelli sottoposti a desametasone. Le conclusioni degli autori di questo studio erano basate sulla simile percentuale di protezione dall'emesi ritardata tra i due regimi, in pazienti con presenza o meno di nausea e di vomito nelle prime 24 ore. Ciò indicherebbe che una sola somministrazione di desametasone associato a palonosetron abbia un effetto farmacologico sull'emesi ritardata paragonabile a quello derivante dalla somministrazione di desametasone anche nei giorni 2 e 3, e non sia semplicemente un effetto di carry-over conseguente alla prevenzione dell'emesi acuta.

Per poter interpretare meglio i risultati, è necessario precisare che i due studi sono stati disegnati come studi di equivalenza. L'ipotesi testata è che i due regimi antiemetici non presentassero una differenza nella protezione dell'emesi ritardata superiore al 15%. Va detto, anzitutto, che questo delta è di fatto nettamente superiore a quanto ritenuto dagli esperti clinicamente rilevante nella pratica clinica, cioè una differenza ≥10% tra due diversi trattamenti antiemetici. Il valore del 10% è conseguente ai risultati dello studio[4] che dimostrava una superiorità del desametasone rispetto al placebo del 10% nella prevenzione del vomito ritardato in pazienti sottoposti a farmaci antitumorali di moderato potere emetogeno.

In secondo luogo, lo studio di Celio mette insieme farmaci moderatamente emetogeni con rilevante differenza nel rischio di nausea e vomito tra loro; infatti, non si può para-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:22:41



gonare l'incidenza di emesi dovuta al carboplatino con quella dovuta all'oxaliplatino, nettamente meno emetogeno; pertanto bastano piccole differenze nella distribuzione dei vari farmaci antiblastici fra i due bracci di trattamento per determinare risultati differenti nel controllo del vomito ritardato.

Quindi i due studi non dimostrano che nella prevenzione del vomito ritardato il placebo non è inferiore al desametasone; per poter infatti dimostrare la non inferiorità sarebbe stata necessario testare l'ipotesi di una differenza non superiore al 10% in termini di risposte complete ma questo avrebbe richiesto un numero notevolmente superiore di pazienti. Peraltro, nell'analisi per sottogruppi eseguita combinando i due studi, emerge che nella prevenzione del vomito ritardato in pazienti con vomito acuto e nella prevenzione della nausea ritardata in pazienti senza nausea nelle prime 24 ore vi sia una differenza del 9% e dell'8% rispettivamente nella protezione completa tra chi riceve il placebo e chi riceve il desametasone. Questo fa chiaramente pensare che la differenza non è staticamente significativa solo per un puro effetto di scarsa potenza del test applicato su piccoli campioni. Inoltre, una differenza del 9% di risposte complete nei giorni 2-5 a favore del desametasone era evidente anche nello studio di Celio[2].

Quindi la nostra opinione è che non vadano modificate le linee guida MASCC-ESMO sulla base di questi studi e che il desametasone sia il farmaco da suggerire nella prevenzione del vomito ritardato da farmaci moderatamente emetogeni non AC/EC anche quando il palonosetron è somministrato nelle prime 24 ore. Infine, l'analisi condizionata sulla base della presenza/assenza di nausea e di vomito acuti presentata al congresso ECCO-ESMO-ESTRO non solo non dimostra l'efficacia del palonosetron nel controllo del vomito ritardato, ma neanche esclude un effetto carry-over in quanto i pazienti ricevevano lo stesso trattamento per prevenire il vomito acuto. L'analisi condizionata serve solo ad evidenziare quello che è già stranoto: che il principale fattore di rischio dell'emesi ritardata è l'emesi acuta.

Un altro studio[5] meritevole di commento ha valutato il trattamento della nausea e del vomito anticipatorio con la paroxetina, un potente inibitore della ricaptazione della serotonina. Com'è noto i trattamenti farmacologici sono poco efficaci nel controllo dell'emesi anticipatoria e l'unico farmaco dimostrato superiore al placebo in uno studio doppio-cieco controllato è l'alprazolam. Lo studio con la paroxetina ha arruolato 60 pazienti che presentavano nausea o vomito anticipatorio dopo 2 cicli di chemioterapia. Questi pazienti erano affetti nel 33% da cancro della mammella, nel 25% da carcinoma del colon, nel 16% da cancro del polmone e del pancreas e nell'8% da neoplasia ovarica. I pazienti erano trattati con paroxetina gocce 20 mg al giorno, dose che veniva aumentata dopo ogni ciclo fino ad un massimo di 60 mg al giorno nel caso di fallimento terapeutico. L'efficacia era valutata dopo ogni ciclo di chemioterapia. Sorprendentemente, l'80% dei pazienti evidenziava una scomparsa della nausea e del vomito anticipatorio con 20 mg/die di paroxetina; il 10% dei pazienti con 40 mg/die e il 5% con 60 mg/die; il 5% dei pazienti non ha risposto al trattamento. Non è stata segnalata un'importante tossicità. Gli autori concludono che la paroxetina è da considerare il trattamento di scelta per il trattamento dell'emesi anticipatoria. Sicuramente questo studio pilota sembra cambiare le carte in tavola nella terapia dell'emesi anticipatoria. Finora, infatti, i farmaci utilizzati sono stati considerati sempre non efficaci o al massimo moderatamente efficaci, come l'alprazolam. Va detto che questi dati vanno confermati in uno studio doppio-cieco verso placebo che è l'unico studio che ci permette di identificare un trattamento di scelta nell'emesi anticipatoria che, come è noto, è fortemente condizionata da un riflesso pavloviano, potenzialmente sensibile ad un effetto placebo.

Prurito

Nel 2009 il *New England Journal of Medicine* ha pubblicato una lettera che riportava un rapido miglioramento del prurito, a seguito dell'assunzione di aprepitant, in 3 pazienti con sindrome di Sezary, ricoverati per insonnia e depressione indotte da prurito, nonostante l'applicazione intermittente di una pomata a base di un cortisonico. In questi pazienti la somministrazione di aprepitant 80 mg/die migliorava anche la qualità della vita.

Al congresso ECCO-ESMO-ESTRO è stato presentato un interessante lavoro[6] in 30 pazienti con prurito severo indotto da terapie biologiche. I pazienti erano affetti soprattutto da cancro del polmone (12) e del colon-retto (13) e presentavano un prurito intenso (VAS ≥7) durante un trattamento con erlotinib (12), cetuximab (13), panitumumab (1), lapatinib (1), sunitinib (2), imatinib (1). Il prurito era resistente agli antistaminici e ai corticosteroidi. I pazienti hanno ricevuto aprepitant 125 mg giorno 1 e 80 mg giorno 3 e 5. Dopo una settimana dall'inizio del trattamento, l'intensità del prurito diminuiva mediamente dell'88%, in particolare vi era una diminuzione di oltre il 50% del prurito nel 93% dei pazienti, mentre solo 2 pazienti non hanno risposto adeguatamente. L'intensità del prurito, che all'inizio del trattamento era 10 in 3 pazienti, 9 in 6 pazienti, 8 in 14 e 7 in 7 pazienti (mediana 8), divenne 0 in 14 pazienti, 1 in 6, 2 in 4, 3 in 4, 4 in 1 e 6 in 1 paziente (mediana 1). Questo studio pilota ha confermato la segnalazione precedente che i recettori NK1 siano dei mediatori del prurito. Attualmente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:22:41

sono in corso studi che confrontano aprepitant con le terapie finora disponibili per controllare il prurito.

Aprepitant attualmente è indicato per la prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi associati alla chemioterapia altamente (cisplatino) e moderatamente emetogena in ambito oncologico negli adulti.

Alopecia

Al congresso ECCO-ESMO-ESTRO sono stati presentati 2 studi inerenti la prevenzione dell'alopecia utilizzando il casco ghiacciato. Nel primo studio[7] sono stati esaminati 1414 pazienti. Complessivamente, il 50% di questi era soddisfatto del risultato. La soddisfazione era riferita dall'8% dei pazienti sottoposti alla chemioterapia con docetaxel-adriamicina-ciclofosfamide e dal 95% di quelli trattati con paclitaxel. Ad un'analisi multifattoriale si evidenziava minore soddisfazione per i risultati da parte dei pazienti di età superiore ai 65 anni e asiatici. Risultati migliori si osservavano nei maschi, in pazienti sottoposti a taxani rispetto alle antracicline e per un tempo d'uso del casco inferiore a 80 minuti rispetto a 80-100 minuti dopo la somministrazione del farmaco.

Il secondo studio[8] valutava l'incidenza di metastasi cutanee nel cuoio capelluto nei pazienti con qualunque tipo di neoplasia. Le donne con carcinoma della mammella trattate con chemioterapia adiuvante senza casco ghiacciato presentavano metastasi cutanee nel 2-4% dei casi, mentre l'incidenza di metastasi nel cuoio capelluto era inferiore all'1%. Le metastasi cutanee del cuoio capelluto erano riportate nello 0,5% di pazienti con cancro della mammella con 4 o più linfonodi positivi alla diagnosi. In letteratura le metastasi al cuoio capelluto sono state riportate in 13 pazienti sottoposte al casco ghiacciato su più di 3000 pazienti trattati in 60 studi. In alcuni studi l'incidenza di metastasi al cuoio capelluto era sistematicamente valutata ed era riportata in meno dell'1% su 1700 pazienti. Infine, 3 su 395 pazienti sottoposte a casco ghiacciato hanno presentato metastasi cutanee in un periodo mediano di follow-up di 110 mesi. Pertanto, l'incidenza di metastasi al cuoio capelluto è rara nel cancro della mammella e non è stato osservato alcun incremento nelle pazienti trattate a scopo precauzionale con casco ghiacciato per prevenire l'alopecia.

La prevenzione dell'alopecia, nei pazienti sottoposti a chemioterapia, con casco ghiacciato è scarsamente efficace (gli studi controllati sono pochi e non dimostrano spesso risultati importanti). Inoltre, persistono dubbi sui reali vantaggi rispetto al fastidio del tenere il casco ghiacciato durante e dopo la somministrazione della chemioterapia. Va altresì detto che, nonostante negli ultimi anni si sia tornati a parlare e a fare ricerca su questa modalità preventiva, di fatto la traduzione nella pratica clinica è oggi nettamente minore rispetto a 20 anni fa. Sono pertanto necessari altri studi che mirino ad identificare sia le caratteristiche dei pazienti sia i trattamenti antitumorali che possono beneficiare del casco ghiacciato. •

Bibliografia

1. *Aapro M, et al. Ann Oncol 2010; 21: 1083-88.*
2. *Celio L, et al. Supp Care Cancer 2011; 19: 1217-25.*
3. *Celio L, et al. Eur J Cancer 2011; 47 (suppl 2): 239, abstr. 3056.*
4. *IGAR. N Engl J Med 2005; 361: 1415-6.*
5. *Lugini A, et al. Eur J Cancer 2011; 47 (suppl 2): 228, abstr. 3020.*
6. *Santini D, et al. Eur J Cancer 2011; 47 (suppl 2): 242, abstr. 3068.*
7. *Van den Hurk CJG, et al. Eur J Cancer 2011; 47 (suppl 2): 238, abstr. 3054.*
8. *Van den Hurk CJG, et al. Eur J Cancer 2011; 47 (suppl 2): 225, abstr. 3009.*