

ASSOCIAZIONE MEDICA PER LO STUDIO DELL'AGOPUNTURA

Scuola Italo - Cinese di Agopuntura

Tesi di fine corso

**DALLA RICERCA CLINICA ALLA PRATICA CLINICA:
LA TERAPIA ANTIEMETICA TRADIZIONALE E ALTERNATIVA
NEI PAZIENTI NEOPLASTICI TRATTATI CON CHEMIOTERAPIA**

Direttore della Scuola
Dott. Dante De Berardinis

Relatore
Dott. Carlo Di Stanislao

Discente
Dott.^{ssa} Maria Luisa Bruno

Anno Accademico 1999-2000

INTRODUZIONE

Il trasferimento dei risultati della ricerca clinica alla pratica clinica non è né immediato né generale. Vi sono molte ragioni che ne spiegano sia il ritardo che la mancata applicazione a tutti i pazienti. Ma, mentre la progressività delle applicazioni nel tempo e in popolazioni sempre più ampie di pazienti è fisiologica nella medicina clinica, clamorosi ritardi e troppo numerose eccezioni costituiscono la patologia del processo.

Infatti, i risultati della ricerca clinica, proprio in quanto ottenuti in ampi gruppi di pazienti, per la forza dei grandi numeri, tendono a riprodursi in popolazioni più vaste. Il danno che deriva da eccezioni troppo frequenti può riferirsi sia a costi generalmente maggiori, sia ad una complessivamente minore efficacia rispetto a quella che si sarebbe altrimenti ottenuta. Quindi, il trasferimento dei risultati della ricerca clinica alla pratica clinica è un processo che va accuratamente monitorato, non solo in termini di prescrizione, ma anche di risposta al trattamento terapeutico. L'utilità di ripetute osservazioni, infatti, va ricercata sia nell'ampliamento delle conoscenze su quanto avviene nella pratica clinica, sia soprattutto nella possibilità di programmare interventi volti ad avvicinare la pratica clinica ai risultati della ricerca clinica. Tali interventi possono essere i più disparati. Dalla predisposizione alla divulgazione di linee-guida, a interventi di esperti (anche gli autori stessi della ricerca) sui clinici, attraverso conferenze, convegni e pubblicazioni divulgative.

La reiterazione di studi volti a monitorare la pratica clinica serve poi a verificare non solo l'efficacia di tali interventi, ma anche, eventualmente, a sottolineare la necessità di predisporre altri.

Nella presente tesi si è voluto descrivere lo stato dell'arte sulla terapia mirata al controllo dell'emesi (nausea e vomito) nei pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia, secondo la Medicina convenzionale, mettendo soprattutto in evidenza le strategie possibili per lo studio della trasferibilità dei risultati scientifici alla pratica clinica.

Quindi, si è parlato dell'utilizzo di terapie alternative alla profilassi standard dell'emesi post-chemioterapia, con particolare riferimento all'uso dell'agopuntura. Lo scopo è stato quello di mettere a confronto le due medicine, convenzionale e non, per evidenziare l'utilità, in entrambe, della ricerca e della pratica clinica.

Nella prima parte, dopo aver esposto in generale le caratteristiche degli studi clinici (v. cap.1), sono presentati gli studi di monitoraggio della pratica clinica ai fini della verifica del suo adeguamento ai risultati ottenuti dalla ricerca clinica (v. cap.2).

La seconda parte è incentrata sulle conoscenze acquisite a tutt'oggi sulle strategie per il controllo dell'emesi indotta da chemioterapia. In particolare, il capitolo 3 riassume lo stato delle conoscenze dei meccanismi fisiopatologici dell'emesi da chemioterapia, mentre il capitolo 4 espone in dettaglio i metodi della ricerca clinica sui farmaci antiemetici e il capitolo 5 riassume le linee-guida a cui il clinico dovrebbe attenersi nella profilassi dell'emesi chemio-indotta.

Infine, nella terza parte vengono analizzate le strategie terapeutiche alternative alla profilassi standard dell'emesi indotta da chemioterapia. In particolare, il capitolo 6 riassume tutte le possibili terapie utilizzate dalla medicina non convenzionale tra cui l'agopuntura, mentre nel capitolo 7 viene riportato uno studio programmato dalla Cattedra di Statistica Sanitaria e dalla Divisione di Oncologia Medica dell'Università degli Studi di L'Aquila, in collaborazione con la Divisione di Oncologia Medica del Policlinico Monteluce, (Ospedale Regionale di Perugia), volto a verificare l'efficacia dell'agopuntura in aggiunta alla profilassi standard nel controllo dell'emesi da cisplatino.

Scopo ultimo di tale tesi è, quindi, quello di evidenziare come per entrambe le medicine sia

necessario dimostrare, in via sperimentale, l'efficacia dei loro diversi trattamenti nonché, l'applicazione, in tutte le sue indicazioni, dei risultati degli studi clinici sperimentali dimostrativi dell'efficacia di quella terapia.

PROCESSO DI ACQUISIZIONE DELLE CONOSCENZE NELLA MEDICINA CLINICA

Le acquisizioni di conoscenze ultime nella medicina clinica avvengono attraverso studi clinici.

Le scoperte nei campi della biologia molecolare, della biochimica, della fisiopatologia, affinché possano trasformarsi in strumenti utili nella medicina clinica debbono subire il vaglio di sperimentazioni cliniche metodologicamente ineccepibili, sia nella loro programmazione che nella loro conduzione.

Non sempre, infatti, la nuova via aperta dalla scienza di base si trasforma in un'arma realmente efficace nella lotta contro le malattie, raramente, inoltre, più efficace di una terapia precedentemente introdotta con successo.

Ma nel processo sopra delineato, vi è un secondo rilevante aspetto: che riflesso hanno nella pratica clinica quotidiana i risultati acquisiti negli studi clinici? Come si può verificare se, negli specifici settori della medicina clinica, vi è un reale adeguamento ai risultati degli studi clinici? Quanto tempo deve trascorrere affinché ciò avvenga?

Capitolo 1

STUDI CLINICI

1. PREMESSA

Lo scopo di un esperimento consiste nell'osservazione degli effetti indotti nell'evoluzione spontanea dei fenomeni dall'introduzione artificiosa di variabili. Nel campo del determinismo, ossia dei fenomeni che si presentano sempre allo stesso modo nelle unità sperimentali, per condurre un esperimento comparativo sono sufficienti due sole unità: all'una si assegna il trattamento che all'altra si nega e poi si valuta la differenza tra i due risultati. Ad esempio, poche osservazioni furono sufficienti al Redi per confutare la teoria della generazione spontanea delle forme viventi (1668). Invece, nel campo dei fenomeni che presentano variabilità nelle loro manifestazioni individuali (fenomeni collettivi), sono necessarie molte osservazioni per far emergere ciò che vi è di costante nella struttura dei fenomeni. Ad esempio, Mendel ebbe bisogno di eseguire molte ibridazioni per identificare i rapporti numerici contenuti nelle leggi della trasmissione ereditaria dei caratteri (1865).

Nella medicina clinica siamo nel campo dei fenomeni collettivi. La risposta, cioè ciò che si osserva in un soggetto in seguito alla somministrazione di un trattamento, può essere differente nei vari soggetti e tale diversità può essere dovuta a due ordini di cause. Il primo è costituito da fenomeni rilevabili sui singoli soggetti che prendono il nome di fattori prognostici (ad es., sesso, età, performance status). Il secondo ordine di cause è costituito dall'effetto congiunto di tutti i fenomeni che non possono essere valutati nei singoli soggetti ai fini della loro influenza sulla malattia e sugli esiti della terapia. Ad esempio, la costituzione fisica del soggetto, l'efficienza del suo sistema immunitario, pregresse malattie asintomatiche. All'effetto congiunto di queste infinite determinanti si dà il nome di errore accidentale o caso.

Di tutta questa straordinaria complessità di fenomeni, spesso in interazione tra loro, si colgono solo le manifestazioni finali consistenti nella variabilità delle risposte osservate sui singoli soggetti, di cui, però conosciamo con esattezza il trattamento loro assegnato e la configurazione dei livelli dei fattori prognostici che li caratterizzano. Per ciascun soggetto conosciamo, quindi, quale trattamento gli è stato assegnato (input) ed alcune sue caratteristiche importanti, misuriamo la risposta (output), ma non sappiamo esattamente cosa avviene in questa "scatola nera" (black box), cioè quali processi biochimici e fisiologici attivi il trattamento nei diversi soggetti affetti da quella malattia (generalmente, ne abbiamo solo una conoscenza di massima, che però non spiega certamente la variabilità delle risposte). Si tratta, allora, di stabilire un legame tra la risposta in relazione all'input, tenendo il più possibile costanti le condizioni a contorno dell'esperimento, esattamente come si trattasse di un esperimento di chimica. In altre parole, usiamo la stessa logica che è alla base degli esperimenti comparativi nel campo del determinismo (confronto, nesso di causalità), ma le conclusioni, attenuate dalla variabilità dei fenomeni, possono essere espresse solo in termini probabilistici^[1].

2. SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE I

La sperimentazione clinica di un farmaco "promettente" a seguito dei risultati di studi farmacologici e tossicologici sia in vitro che su modelli sperimentali nell'animale, può utilmente essere suddivisa in quattro fasi. Sebbene non sia possibile tracciare confini netti

tra le varie fasi, esse corrispondono alle successive acquisizioni di conoscenze necessarie perché un farmaco possa arrivare a far parte del bagaglio terapeutico per una determinata malattia o sintomatologia.

Gli studi di Fase I rappresentano i test clinici iniziali di un nuovo trattamento. Il loro obiettivo principale è quello di ottenere informazioni sulla tollerabilità e sulla biodisponibilità del farmaco (Drug oriented). Vengono condotti sulla base di dati pre-clinici promettenti, derivanti da esperimenti in vitro e su animali, in cui sia stata definita la dose massima tollerabile (DMT), oltre la quale cioè insorgono nell'animale eventi avversi gravi.

La sperimentazione di fase I generalmente si effettua su volontari sani o su pazienti qualora il farmaco, pur avendo una precisa indicazione per la malattia, risulti così tossico da rendere non etico disgiungerne l'impiego da una speranza di un miglioramento della malattia.

La maggior parte delle sperimentazioni di fase I viene condotta su un esiguo numero di soggetti (in genere da 3 a 6) a dosi predefinite e crescenti di farmaco. La dose di farmaco somministrabile nell'uomo va da un minimo desunto sulla base dei risultati ottenuti nella fase pre-clinica ad un massimo che è fissato in 1/100 della DMT (Dose Massima Tollerabile) nell'animale: 1/10 per tenere conto della variabilità interspecie e 1/10 per tenere conto della variabilità interindividuale nella specie umana. Si sperimentano dosi crescenti (fino al massimo assoluto di DMT precedentemente valutato per l'uomo) fino a che nel volontario non insorgano effetti collaterali o segni pre-clinici che lasciano prevedere lo sviluppo di eventi indesiderati. Possono comunque essere seguiti schemi che prevedono la determinazione della tossicità riducendo o aumentando i tempi di infusione del farmaco o gli intervalli tra i trattamenti, la combinazione con terapie di supporto per ridurre la tossicità e la determinazione della Dose Biologica Ottimale (DBO, cioè la dose associata alla massima risposta biologica desiderata per la quale la tossicità è ancora accettabile). Generalmente viene previsto un unico schema terapeutico; tuttavia alcuni studi possono mettere a confronto schemi terapeutici multipli. Gli agenti terapeutici possono essere somministrati per infusione endovenosa, per os, per via intraperitoneale, intraventricolare o per altre vie. I soggetti possono quindi essere randomizzati a dosi multiple, a schemi terapeutici e vie di somministrazione diverse per definire più velocemente la tollerabilità alle varie dosi. Inoltre gli studi di fase I vengono utilizzati anche per confrontare la biodisponibilità e la tossicità di combinazioni terapeutiche diverse o differenti modalità di trattamento.

Poiché l'endpoint principale è stabilire la tollerabilità di un nuovo farmaco, sono necessari esami ematochimici frequenti e un monitoraggio continuo (o a stretta periodicità) dei livelli ematici del farmaco e della sua clearance. In campo oncologico, particolare attenzione viene dedicata alla valutazione della funzione immunitaria a causa della particolare sensibilità del sistema immunitario agli agenti chemioterapici.

3. SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE II

Gli obiettivi degli studi di Fase II sono essenzialmente: a) determinare la tollerabilità del farmaco alle dosi massime stabilite dalla Fase I in un collettivo di soggetti malati (Disease oriented);

b) la possibilità di ottenere un primo indizio di efficacia (ma non una prova) del farmaco confrontando i risultati dello studio o con dati di letteratura o con i cosiddetti "controlli storici", cioè con dati desunti da pazienti trattati con la terapia standard negli stessi reparti in cui avviene la sperimentazione. In tali casi il confronto non può costituire prova di efficacia in quanto i collettivi non sono confrontabili rispetto a tutti i fattori prognostici (bias da selezione). Un'adeguata numerosità (alcune decine di pazienti) permette di evidenziare tossicità che non potevano emergere nella fase di studio precedente, in cui erano coinvolti pochissimi soggetti.

In oncologia, la fase II è utilizzata anche per valutare l'attività del farmaco dal momento che raramente una neoplasia regredisce spontaneamente.

3.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI

Vengono definiti precisi criteri di eleggibilità e di esclusione.

I criteri di eleggibilità definiscono la popolazione target della sperimentazione, ossia la popolazione a cui dovranno essere riferiti i risultati.

Ad esempio, in campo oncologico, i pazienti arruolati in una fase II devono avere una neoplasia misurabile, un buon performance status e devono essere liberi da patologie concomitanti serie. È richiesta inoltre una buona funzionalità dei principali organi ed apparati, a meno che uno di essi non sia direttamente coinvolto dalla neoplasia. Spesso i pazienti non devono aver subito pregressi trattamenti chirurgici, chemio o radioterapici, per evitare che l'eventuale attività del nuovo farmaco sia invece da attribuire alle terapie pregresse.

3.2 CONSECUTIVITÀ DELL'ARRUOLAMENTO

Consente di riguardare al gruppo in studio come ad un campione rappresentativo della popolazione target, in quanto arruolando consecutivamente pazienti eleggibili viene a mancare ogni volontarietà nella selezione.

La valutazione di efficacia si effettua attraverso test statistici ed intervalli di confidenza. Approcci statistici più nuovi agli studi di fase II prevedono la randomizzazione dei pazienti in due o più bracci di trattamento. Tali studi sono utili soprattutto per successive metanalisi.

3.3 CONSENSO INFORMATO

Il consenso informato è una procedura mediante la quale un soggetto accetta volontariamente di partecipare ad uno studio clinico, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti dello studio pertinenti alla sua decisione, in particolare dei vantaggi che ne trarrà e dei rischi cui potrà andare incontro. Il consenso informato è documentato con un modulo di consenso scritto, firmato e datato^[2].

È quindi necessario, nell'ambito di una sperimentazione di fase II, informare i pazienti della prognosi della loro malattia e della possibilità di poter essere trattati con la terapia standard (se esiste). Deve essere chiarito anche che con la nuova terapia si potrebbero manifestare eventi avversi del tutto inaspettati.

Poiché i pazienti arruolati in una fase II ricevono un nuovo farmaco, sono indispensabili un attento e continuo monitoraggio e test di laboratorio ripetuti per evidenziare qualsiasi tossicità d'organo. Indispensabili risultano essere le misurazioni ripetute della neoplasia (radiografie, TC, RMN e, a volte, biopsie), una dettagliata anamnesi e un approfondito esame obiettivo. I pazienti devono essere informati della necessità del monitoraggio continuo.

Per determinare il livello di attività del farmaco è necessario valutare un numero adeguato di pazienti per definire meglio la percentuale di risposta. Se non si evidenziano risposte in due sperimentazioni, l'agente è considerato inattivo per quel tipo di malattia.

Una volta che un nuovo farmaco ha mostrato una buona tollerabilità e un buon indizio di efficacia in uno studio di fase II, è pronto per entrare in uno studio di fase III dove verrà ottenuta una prova di efficacia confrontandolo con terapie di efficacia e tollerabilità ben note.

4. SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE III (Sperimentazioni Cliniche Controllate)

Gli studi di Fase III sono disegnati per provare l'efficacia di un nuovo farmaco o di una nuova combinazione farmacologica rispetto ad una terapia di provata efficacia o, qualora questa non sia disponibile, verso placebo. In campo oncologico tali studi hanno spesso molteplici finalità: oltre alla sopravvivenza globale e alla sopravvivenza libera da malattia, possono essere valutate differenze nella tossicità dei trattamenti, nei pattern di recidiva della malattia e nella qualità di vita dei pazienti neoplastici (Patient-oriented).

I pazienti sono arruolati consecutivamente e randomizzati ai trattamenti in studio per assicurare l'assenza di bias di selezione. Vengono arruolati dai 100 ai 1000 o più pazienti e il reclutamento può richiedere anche tempi molto lunghi (dai 2 o più anni). Gli studi devono essere disegnati tenendo conto dei principali fattori prognostici noti, coinvolgendo un gran numero di pazienti e stratificando sulla base di tali fattori.

Le dosi e gli schemi terapeutici per il nuovo trattamento si basano sui risultati dei precedenti studi di fase II. La necessità di un'alta numerosità e la durata del follow-up rendono questi studi costosi e difficili da condurre. Per questo, molti studi di fase III vengono condotti da diversi centri, sotto il controllo e l'organizzazione di gruppi cooperativi (studi multicentrici).

Sono necessari un'osservazione continua dei pazienti per valutare la tossicità acuta e cronica, misurazioni ripetute della neoplasia (radiografie, TC, RMN e, a volte, biopsie). Per gli studi che comprendono la valutazione della QL è prevista inoltre la somministrazione di questionari costruiti appositamente per valutare l'impatto della nuova terapia sulla QL dei pazienti.

5. SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE IV

Scopo principale della Fase IV è la stima accurata del rapporto sicurezza/efficacia in condizioni di usuale utilizzazione medica del trattamento. Nella pratica clinica il farmaco è somministrato ad un insieme ben più ampio di pazienti definito usualmente in termini più permissivi rispetto ai criteri di eleggibilità e di esclusione caratteristici della fase III; pertanto ci si aspetta che la stima dell'effetto terapeutico risulti differente da quella ottenuta in fase III. Il numero di pazienti solitamente trattati prima della commercializzazione di un farmaco non consente di stimare in modo affidabile la frequenza di reazioni avverse rare. La commercializzazione del farmaco consente di ottenere stime affidabili di tali fenomeni ricorrendo a studi comparativi, approccio raramente seguito anche se estremamente auspicabile, o attivando un processo di farmacovigilanza. Quest'ultima si basa sulla attenta rilevazione da parte del medico di ogni manifestazione dannosa e non voluta che insorga in ogni paziente trattato col farmaco e nella sua diligente segnalazione all'Autorità competente. Il numero di soggetti usualmente studiati è dell'ordine di alcune migliaia.

Capitolo 2

DAGLI STUDI CLINICI ALLA PRATICA CLINICA

1. SPERIMENTAZIONI CLINICHE E PRATICA CLINICA: MOTIVI DI DIFFORMITÀ

Nel momento della prescrizione della ‘migliore’ terapia, vi è una fondamentale incertezza che quella terapia sia proprio la migliore per quel determinato paziente. Il clinico adegua il proprio comportamento prescrittivo ai risultati della ricerca scientifica che hanno dimostrato che, su ampi collettivi di pazienti, quella terapia è risultata, in media (cioè ‘complessivamente’), migliore di un’altra (ma non è detto che sia così proprio per ‘quel’ paziente). È la forza del risultato di una sperimentazione clinica, programmata e condotta in modo metodologicamente corretto, che tende a riprodursi anche in popolazioni di pazienti su cui non si è sperimentato. La trasferibilità dei risultati dalla ricerca alla pratica clinica non è automatica né immediata, per diversi ordini di motivi che giustificano, almeno in parte, come possano emergere sostanziali differenze tra pratica clinica e quanto è stato pubblicato sull’argomento.

Le deviazioni nel comportamento prescrittivo possono dipendere sia da una non aggiornata informazione del medico, sia dall’inadeguatezza dei risultati scientifici, sia dalla loro inapplicabilità per un determinato paziente.

1.1 INADEGUATEZZA DEI RISULTATI SCIENTIFICI NELLA PRATICA CLINICA

Non sempre la ricerca si occupa di problemi che hanno rilevanza nella pratica clinica, vi sono, cioè, problemi che pesano molto nella pratica clinica, ma che non sono stati adeguatamente trattati dalla ricerca. Alcuni esempi sono la nausea e il vomito da radioterapia e l’uso degli analgesici nelle malattie articolari per i quali esistono pochissimi studi sperimentali. Inoltre, non sempre chi fa ricerca è a conoscenza delle condizioni routinarie della pratica clinica, o non sempre ne tiene conto (ad es. i primi studi sulla fibrinolisi furono condotti sull’efficacia della istillazione intracoronarica della streptokinasi, che ovviamente, richiedeva una coronarografia tempestiva, inapplicabile massivamente nella pratica clinica). Infine, spesso la ricerca clinica non si preoccupa di eventuali ostacoli di ordine economico alla applicabilità dei risultati scientifici nella pratica clinica (farmacoeconomia).

1.2 GIUDIZIO DI INAPPLICABILITÀ DEI RISULTATI AL SINGOLO PAZIENTE

- Differenti condizioni operative: la ricerca clinica frequentemente viene condotta in condizioni speciali spesso alquanto diverse da quelle in cui si opera nella pratica clinica: la ricerca è caratterizzata infatti da un ‘approccio al trattamento’, mentre la pratica clinica è incentrata su un ‘approccio al paziente’.
- Criteri di eleggibilità e di esclusione: vengono indicati nel protocollo della ricerca e definiscono la popolazione target, quella cioè a cui vanno riferiti i risultati. Ne consegue che l’estensione dei risultati a gruppi di soggetti differenti da quelli su cui è stata condotta la sperimentazione è arbitraria.

- Rappresentatività del gruppo sperimentale: nella sperimentazione clinica, l'operazione di scelta casuale è la randomizzazione, non l'estrazione casuale di un campione di pazienti da una popolazione. Solo la consecutività dell'arruolamento garantisce che il campione in studio non presenti distorsioni sistematiche rispetto alla popolazione di riferimento e possa, quindi, essere considerato 'rappresentativo'. Bisogna però considerare che la consecutività dell'arruolamento non sempre viene rispettata e che quasi mai si hanno notizie sui pazienti che rifiutano il consenso.
- Differenze tra le condizioni cliniche di un paziente e quelle previste nel protocollo di ricerca: poiché l'applicabilità dei risultati della ricerca clinica è a rigore, relativa alle condizioni sperimentali, spesso accade che un soggetto non le soddisfi in pieno. Ad esempio, sull'efficacia dei trattamenti antiemetici nulla o poco si conosce su quanto accade nei cicli di chemioterapia superiori al terzo. L'estensione dei risultati della ricerca, condotta in genere sui primi cicli, ai cicli superiori al terzo è, a rigore, arbitraria.
- Tollerabilità dei trattamenti: nei lavori scientifici non è mai riportata la frazione di pazienti che, a giudizio del clinico, non potrebbe ricevere le terapie proposte in letteratura. Alcune categorie di pazienti potrebbero infatti essere più predisposte di altre a presentare certi effetti collaterali, o a presentarne di maggiore gravità.
- Fattori prognostici: non sempre la terapia, trovata mediamente più efficace, lo è in tutti i pazienti e raramente sono riportati in letteratura i fattori (individuali, legati al trattamento e al setting di somministrazione) in grado di modificare la prognosi.
- Intuito clinico: la personale esperienza del clinico sull'efficacia e sulla tollerabilità di una certa terapia in pazienti con particolari caratteristiche può condizionare la scelta terapeutica.
- Condizionamenti economici: la decisione terapeutica potrebbe scaturire anche da considerazioni di minori costi a pressoché pari (o ritenute tali) efficacia e tollerabilità.
- Condizionamenti ambientali: la disponibilità di alcuni farmaci, contro una indisponibilità (ad esempio, nella farmacia dell'ospedale) di altri potrebbe condizionare la scelta.

Malgrado vi siano validi motivi che possono indurre verso una decisione terapeutica differente da quella proposta nei lavori scientifici, è auspicabile che le discrepanze siano marginali, proprio per la 'forza dei grandi numeri' che fa in modo che i risultati conseguiti nella ricerca si riproducano nei collettivi di pazienti su cui non si è sperimentato. Comunque, l'entità e la frequenza di tali discrepanze vanno conosciute: da qui l'enorme importanza degli studi di Drug Utilization.

2. STUDI SI DRUG UTILIZATION (DUR, DRUG UTILIZATION REVIEW)

I programmi di Drug Utilization sono stati adottati agli inizi degli anni '90 come forme di ricerca - intervento per bilanciare il contenimento dei costi e migliorare la qualità di prescrizione dei farmaci.

2.1 FINALITÀ DEGLI STUDI DI DU

Sono studi osservazionali che consistono:

- a. nel monitoraggio (possibilmente in cieco) della prescrizione nella pratica clinica;
- b. nella valutazione di efficacia delle terapie (standard e non) nella pratica clinica (effectiveness) a scopo comparativo con i risultati riportati nei lavori scientifici;
- c. nella discussione collegiale con i medici prescrittori (intervento) sulle eventuali difformità con le terapie previste nella ricerca (anche su aspetti di farmacoeconomia,

- oltre che di efficacia e tollerabilità);
- d. nella reiterazione dell'indagine per verificare l'efficacia dell'intervento.

2.2 COSA È POSSIBILE OTTENERE DAI RISULTATI DI UNO STUDIO DI DU

Dai risultati di uno Studio di DU è possibile effettuare un esame della casistica realmente trattata nella pratica clinica con lo scopo di valutare la variabilità dei pazienti soprattutto in relazione alla popolazione target definita in sede di programmazione del trial: si individuano, cioè, le caratteristiche differenziali della popolazione che viene abitualmente trattata nella pratica clinica quotidiana da quelle che definiscono la popolazione oggetto di studio del trial. Si può inoltre attuare un'analisi della prescrizione, individuando le configurazioni prescrittive per poi confrontarle con quelle che, a giudizio degli esperti (ad es. Consensus Conference), sono i trattamenti di scelta in relazione ad efficacia, tollerabilità e costi. Per valutazioni di efficacia e tollerabilità si confrontano i risultati acquisiti nella pratica clinica con quelli ottenuti in condizioni sperimentali. Tale valutazione va fatta separatamente

- ❖ per pazienti omogenei (rispetto ai fattori prognostici riconosciuti importanti in letteratura) a quelli arruolati nei trial clinici allo scopo di esaminare la riproducibilità dei risultati;
- ❖ per pazienti differenti (per patologia o per altri fattori individuali, ovvero per dosi, setting, modalità di trattamento) da quelli con cui si è sperimentato, onde analizzare la persistenza, ossia la invarianza degli effetti del trattamento in condizioni diverse da quelle in cui è avvenuta la sperimentazione.

Se nella ricerca clinica sono stati individuati fattori prognostici in grado di modificare significativamente l'efficacia delle terapie, è possibile verificare la validità di tali modelli nella pratica clinica (validazione dei modelli di previsione). Nell'ambito di uno Studio di DU è inoltre possibile verificare, se la ricerca clinica è stata corredata da un'analisi farmacoeconomica, se i costi valutati in condizioni di ricerca sono analoghi a quelli rilevati in condizioni di pratica clinica. Qualora la valutazione farmacoeconomica non fosse stata eseguita, mediante modelli, è possibile avere una prima idea del costo delle differenti terapie adottate nella pratica clinica in relazione alla loro efficacia.

Ripetendo più volte nel tempo uno Studio di DU, si è in grado inoltre di valutare l'impatto della ricerca sulla pratica clinica, in termini di entità e di velocità di trasmissione delle conoscenze. Ad es., si può valutare dopo quanto tempo dalla pubblicazione dei risultati si ottiene una modificazione dei comportamenti prescrittivi (reiterazione di uno Studio DU). In quest'ultimo caso si parla di Programmi di DU^[3-5].

2.3 ASPETTI METODOLOGICI NELL'ELABORAZIONE E NELLA INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI DEGLI STUDI DI DU

Nell'elaborazione dei dati di uno Studio di DU è fondamentale la classificazione delle terapie riscontrate nel corso dello studio in pochi gruppi, aventi un significato concreto, in modo tale da poter decidere quali tra questi possono essere considerati conformi alle terapie valutate nei lavori scientifici. Nel caso in cui la terapia standard non sia stata adottata è necessario ricercarne le ragioni, se esistono, per giustificarne ex post il mutamento. Ad esempio può essere presa in considerazione la presenza di fattori prognostici sfavorevoli legati al paziente (sesso, età, presenza di altre patologie, insuccesso nei cicli precedenti, ecc.), al trattamento (dosaggi, modalità e vie di somministrazione), al tipo di divisione coinvolta nello studio (Universitaria, ospedaliera), al management del paziente e all'esperienza di ricerca clinica del centro. Per tutte queste ragioni si rende necessaria l'analisi multifattoriale dei dati.

La risposta osservata, inoltre, non può essere paragonata sic et simpliciter a quella

riportata nei lavori scientifici per effetto delle probabile presenza di distorsioni sistematiche quali:

- Distorsione da selezione, dovuta alla diversità del collettivo dei pazienti considerati nello studio di DU da quelli arruolati nei trial di riferimento:
 - ❖ negli studi di DU i criteri di eleggibilità e di esclusione sono volutamente ampi per ottenere risultati quanto più possibile vicini alla pratica clinica;
 - ❖ potrebbero aver partecipato allo studio centri assai differenti da quelli in cui sono state condotte le ricerche di riferimento, per cui la composizione delle patologie considerate nello studio di DU, e quindi dei trattamenti somministrati (ad es., dosaggi, zona di irradiazione nel caso delle radioterapie), è diversa da quella a cui si riferiscono i risultati delle ricerche.
- Distorsione da confondimento, dovuta all'esistenza di variabili che influenzano sia la composizione dei gruppi che la risposta. Ad esempio, se le donne hanno mostrato risposte mediamente migliori di quelle osservate nei maschi, il motivo di tale differenza potrebbe essere dovuto all'età: la percentuale degli anziani può essere inferiore tra le donne che tra gli uomini; d'altronde, se gli anziani rispondono peggio alla terapia potrebbe essere questo il reale motivo della differenza riscontrata, e non il sesso.
- Distorsione da informazione: dovuta al fatto che la risposta osservata nei pazienti muta con il grado di conoscenza del trattamento. Viene eliminata con tecniche di cecità, sia nei trial che negli studi di DU.

In conclusione, per ottenere interpretazioni corrette della prescrizione e della risposta negli studi DUR sono necessari:

- ☞ un'accurata pianificazione dello studio;
- ☞ una scrupolosa raccolta di dati (possibilmente in cieco);
- ☞ l'impiego di tecniche di analisi multifattoriale nella elaborazione dei dati;
- ☞ molta cautela nell'interpretazione dei risultati, sia per quanto concerne la prescrizione, che per la valutazione della risposta in confronto con i risultati ottenuti da sperimentazioni cliniche.

3. STUDI OSSERVAZIONALI PROSPETTICI

Ovviamente vi sono altri tipi di studi che consentono, forse in maniera più efficiente, di rispondere a molti dei quesiti sopra formulati, cioè gli Studi Osservazionali Prospettici, che partono con un protocollo in cui alcune variabili degli Studi di DU sono tenute costanti: il trattamento (tipo di farmaco, dosi, via e modalità di somministrazione) ed alcuni fattori prognostici (legati ai criteri di eleggibilità e di esclusione).

La scelta tra Studi di DU e Studi Osservazionali è maturata in relazione alle finalità della ricerca.

3.1 VANTAGGI DEGLI STUDI DI DU

Sono gli unici a consentire l'analisi del comportamento prescrittivo e delle sue modificazioni nel tempo e forniscono misure di effectiveness attendibili, in quanto sono proprio quelle rilevate nella pratica clinica. Un altro vantaggio da considerare è che questi studi non hanno bisogno dell'espressione del consenso informato, evitando così selezioni di pazienti.

3.2 VANTAGGI DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI

Consentono di analizzare esaustivamente un sottocollettivo di pazienti che, in uno Studio di DU, a causa dell'eterogeneità della casistica potrebbe risultare insufficientemente numeroso ai fini dell'analisi. Il protocollo, simile a quello di un trial (costanza del trattamento, criteri di eleggibilità e di esclusione), permette di valutare con maggiore precisione un gruppo di pazienti molto selezionato.

In questi studi i pattern di prescrizione e i risultati si riferiscono a pazienti consecutivi non selezionati osservati per un determinato periodo di tempo, senza stabilire criteri di eleggibilità e di esclusione e senza indicazioni sul trattamento da adottare.

4. STUDI CONFIRMATORI

Studi confirmatori ben disegnati possono essere utili per avvalorare i risultati di precedenti clinical trials^[6].

La valutazione dell'efficacia di un nuovo farmaco versus la terapia standard impone però la somministrazione in parallelo dei due trattamenti in esame, anche quando risultati precedenti abbiano dimostrato la maggiore efficacia di uno dei due schemi terapeutici, privando i pazienti appartenenti ad uno dei due bracci della terapia potenzialmente migliore. Spesso, quindi, dubbi sull'eticità di tali studi ne limitano l'uso.

5. CONCLUSIONI

Come già precedentemente esposto, per valutare la riproducibilità dei risultati ottenuti nelle sperimentazioni cliniche controllate con quelli della pratica clinica possono essere effettuati due tipi di studi: gli studi osservazionali e gli studi di Drug Utilization (DU) (per esempio uno studio di DU sugli antiemetici è stato condotto dall'IGAR^[69]). Gli studi osservazionali prospettici sono simili alle sperimentazioni cliniche controllate (Randomized Clinical Trials, RCT) per il fatto che il trattamento è definito esattamente per tutti i pazienti benché la popolazione studiata non venga selezionata sulla base degli stretti criteri di eleggibilità e di esclusione usati negli RCT. Negli studi di Drug Utilization i prescribing pattern ed i risultati si riferiscono a pazienti consecutivi non selezionati osservati per un determinato periodo di tempo, senza stabilire criteri di eleggibilità e di esclusione e senza alcuna indicazione sul trattamento da adottare. Entrambi i tipi di studi valutano più l'effectiveness che l'efficacy dei trattamenti, e quindi sono utili per stimare la performance delle terapie nella pratica clinica giornaliera e per fornire una base alle valutazioni economiche. Ciononostante, alcune conclusioni possono derivare dagli studi di Drug Utilization. Confrontare i risultati degli RCT con quelli osservati negli studi DU può risultare talvolta arduo. Infatti, risultati simili ottenuti in questi studi (cioè, i tassi di protezione completa non sono significativamente differenti), possono essere spiegati con il basso potere degli studi DU, dovuto all'eterogeneità della popolazione in studio che produce una bassa numerosità di pazienti che ricevono esattamente la stessa terapia somministrata nei clinical trials, mentre risultati diversi (cioè, tassi di protezione completa dall'emesi significativamente diversi) potrebbero essere spiegati in termini di diversità di pattern di fattori prognostici tra i due studi. Gli studi osservazionali ad hoc, invece, rendono tale confronto più semplice. Infatti, il tipo di farmaco, la dose, la via e la modalità di somministrazione possono essere programmati analogamente a quanto avviene negli RCT, e quindi i risultati sono più strettamente confrontabili, mentre le possibili differenze possono essere imputabili solamente ai diversi pattern di fattori prognostici nelle popolazioni in studio. I due tipi di studio hanno obiettivi differenti: gli studi di DU quello di descrivere principalmente i pattern di prescrizione nella pratica clinica; gli studi osservazionali quello di verificare i risultati ottenuti in una popolazione non selezionata. È stato condotto, pertanto, uno studio osservazionale^[70] per verificare se i risultati ottenuti negli RCT sono riproducibili nella pratica clinica. I risultati ottenuti utilizzando la terapia antiemetica standard in pazienti trattati con cisplatino si sono rivelati molto simili a quelli

ottenuti negli RCT, indipendentemente dai criteri di eleggibilità ed esclusione e alle modalità (pratica clinica/situazione sperimentale) dello studio: l'unica piccola differenza che può essere osservata è da attribuire alla struttura delle popolazioni in studio rispetto alla combinazione dei livelli dei fattori prognostici significativi. Inoltre, il pattern dei fattori prognostici in grado di influenzare l'efficacia del trattamento antiemetico è simile a quello ottenuto dagli RCT sugli antiemetici. Dai risultati di tale studio sembra che la giusta scelta del trattamento più efficace è il fattore più importante per raggiungere un buon controllo dell'emesi nella pratica clinica. Clinical trial ampi e ben condotti restano, quindi, la fonte più attendibile di evidence based medicine sugli antiemetici.

LA RICERCA CLINICA SUI FARMACI ANTIEMETICI

Data la tossicità di molti regimi chemio e radioterapici, in campo oncologico si è venuto sviluppando uno specifico settore di ricerca sulle terapie di supporto. Nell'ambito di tali terapie, essenzialmente rivolte contro il dolore neoplastico e gli eventi avversi provocati da regimi antineoplastici, hanno particolare interesse quelle miranti al controllo dell'emesi, da un lato per il grave disagio che tale sintomatologia comporta al paziente, dall'altro per i successi terapeutici recentemente ottenuti. Il trattamento dell'emesi secondaria a chemioterapia prevede anzitutto la valutazione delle possibili cause. Infatti l'emesi può essere secondaria a complicanze fisiche del cancro quali metastasi cerebrali o ostruzione intestinale, a complicanze metaboliche, quali l'ipercalcemia, a fattori non correlati alla malattia neoplastica cioè altre entità nosologiche indipendenti dalla neoplasia. In assenza di altre cause, l'emesi che insorge subito dopo la somministrazione di chemioterapici si considera causata essenzialmente dal farmaco.

A cavallo tra gli anni '70 e '80 l'introduzione di nuovi e più potenti regimi chemioterapici si rivelò un indubbio progresso nella lotta contro il cancro. Essi provocavano però un'emesi così forte da indurre molti pazienti ad abbandonare la chemioterapia. Ben presto fu quindi necessario sviluppare un nuovo filone di ricerca mirante ad ottenere il controllo dell'emesi. Nella presente sezione, dopo aver descritto la fisiopatologia dell'emesi indotta da chemioterapia e aver presentato i principali farmaci antiemetici disponibili oggi, vengono puntualizzati i metodi di ricerca clinica in tale settore e viene descritto il processo che ha portato, di recente, alla formulazione di linee-guida sulla terapia antiemetica.

Capitolo 3

FISIOPATOLOGIA DELL'EMESI INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA E FARMACI ANTIEMETICI

1. PREMESSA

L'emesi è un complesso fenomeno caratterizzato da tre componenti: vomito, nausea e conati, a volte strettamente correlati tra loro.

In letteratura sono correntemente distinti tre tipi di emesi (nausea e vomito) da chemioterapia:

- ⇒ emesi acuta: insorge entro le prime 24 ore dall'infusione del chemioterapico;
- ⇒ emesi ritardata: inizia dopo la 24^a ora dalla chemioterapia e persiste per diversi giorni (6-7 e talvolta anche oltre);
- ⇒ emesi anticipatoria: insorge ancora prima della somministrazione dei farmaci antitumorali in pazienti in cui l'emesi è comparsa nei precedenti cicli di chemioterapia. E' scatenata in genere da fattori ambientali o da altre condizioni correlate al trattamento antitumorale.

La distinzione in emesi acuta e ritardata si fonda sulla constatazione che, negli studi precedentemente condotti, quando non erano ancora disponibili terapie antiemetiche realmente efficaci, i pazienti seguiti presentavano emesi acuta in misura maggiore ed in forma più severa dell'emesi ritardata. Tale distinzione è possibile perché i meccanismi fisiopatologici delle due forme sono probabilmente diversi e quelli che determinano l'emesi ritardata, che è assente nei modelli animali, forse proprio per questo non sono stati ancora chiaramente compresi.

La severità dell'emesi indotta da chemioterapia è condizionata da numerosi fattori^[7]:

- ◆ tipo di farmaco infuso (tabelle 1 e 2). Ad esempio, in assenza di profilassi antiemetica, il cisplatino induce emesi acuta severa in tutti i pazienti; per contro, la vincristina solo raramente sembra responsabile di emesi;
- ◆ dose dei farmaci impiegati nella chemioterapia. Infatti, basse dosi di ciclofosfamide o di cisplatino inducono solo talvolta emesi e per di più di grado lieve o moderato, mentre alte dosi degli stessi, in assenza di profilassi, sono fortemente emetizzanti;
- ◆ modalità di somministrazione del farmaco. Infatti, l'infusione continua risulta generalmente meno emetogena della stessa quantità di farmaco somministrata in bolo.

Nel determinismo dell'incidenza e della severità dell'emesi giocano un ruolo notevole anche le caratteristiche dei pazienti stessi (sesso, età, precedente chemioterapia, storia di alcool, cinetosi e così via)^[8]. Infatti, come è stato provato in diversi studi^[9-11], la suscettibilità all'insorgenza di emesi è maggiore nei soggetti che hanno sofferto di emesi da chemioterapia in precedenza, tra coloro che soffrono di cinetosi, nei soggetti più giovani, nelle donne, mentre è stata osservata una correlazione negativa tra consumo di alcol e rischio di vomito.

Tab. 1 Percentuale di pazienti che hanno avuto esperienza di emesi nelle prime 24 ore dalla somministrazione del solo agente chemioterapico senza profilassi antiemetica (adattata da Lindley, Bernard e Fields, 1989)

>90%	60-90%	30-60%	10-30%	<10%
------	--------	--------	--------	------

cisplatino (ad)	cisplatino (md)	ciclofosfamide (md)	araC (bd)	melphalan (bd)
DTIC (ad)	carboplatino	doxorubicina (md)	5-FU (md)	ciclofosfamide (bd)
ciclofosfamide (ad)	melphalan (ad)	5-FU (ad)	metotrexate (ad)	etoposide (bd)
araC (ad)	DTIC (md/bd)	azacitidina	bleomicina	vincristina
BCNU (ad)	araC (md)	etoposide		
CCNU (ad)	BCNU (md/bd)	vinblastina		
streptozocina	CCNU (rnd/bd)	metotrexate (md)		
mustina	doxorubicina (ad)	procarbazina		
	metotrexate (ad)	mitomicina C		
	actinomicina D			

ad = alte dosi
md = medie dosi
bd = basse dosi

Tab. 2 Potenzialità emetogene di singoli agenti chemioterapici

LIVELLO DI EMETOGENICITÀ	AGENTI
Alto	Cisplatino $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ Mecloretamina Streptozocina Ciclofosfamide $> 1500 \text{ mg/m}^2$ Carmustina $> 250 \text{ mg/m}^2$ Dacarbazina
Moderato-alto	Cisplatino $< 50 \text{ mg/m}^2$ Citarabina $> 1 \text{ mg/m}^2$ Carboplatino Ifosfamide Carmustina $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$ Exametilmelamina (po) Ciclofosfamide $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$ Antracicline (doxorubicina, epirubicina) Topotecan Irinotecan Procarbazina (po) Metotrexate $> 250 \text{ mg/m}^2$ Ciclofosfamide (po) Mitoxantrone
Basso-moderato	Taxoide Etoposide Metotrexate $> 50 \text{ mg/m}^2 < 250 \text{ mg/m}^2$ Mitomicina Gemcitabina Fluoruracile $< 1000 \text{ mg/m}^2$

Basso

Bleomicina
Busulfan
Clorambucil (po)
2-Clorodeoksiadenosina
Fludarabina
Idrossiurea
Metotrezate $\leq 50 \text{ mg/m}^2$
L-Fenilalanina mostarda (po)
6-Tioguanina (po)
Vinblastina
Vincristina
Vinorelbina

Nel corso degli ultimi dieci anni, sono stati fatti notevoli progressi nel trattamento farmacologico di vomito e nausea indotti da chemioterapia, grazie al riconoscimento del ruolo di alcuni recettori dei neurotrasmettitori nella via neuronale dell'arco riflesso dell'emesi.

L'introduzione degli antiserotoninergici (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron ed altri ancora) in combinazione con gli steroidi, ha permesso un miglior controllo dell'emesi^[12,13]. Infatti, tali farmaci, usati da soli, danno una protezione dall'emesi acuta, cioè quella che insorge entro le 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia, nel 40-70 % dei pazienti, mentre in combinazione con gli steroidi (desametasone), proteggono l'80-90% dei pazienti^[14].

Nonostante ciò, per alcuni sottogruppi di pazienti e per alcuni regimi chemioterapici, l'emesi, soprattutto per particolari aspetti del fenomeno (emesi ritardata), resta un problema critico^[9].

Ulteriori sforzi nella ricerca di nuovi farmaci e di migliori modalità di trattamento nonché la valutazione di strategie terapeutiche alternative sono quindi fortemente auspicabili per cercare di raggiungere l'obiettivo principale ed ideale in questo campo: il controllo completo dell'emesi.

2. STRUTTURE ANATOMICHE COINVOLTE NEL FENOMENO DELL'EMESI

La maggior parte delle attuali informazioni sulle vie nervose coinvolte nel meccanismo dell'emesi derivano da studi condotti sugli animali (originariamente cani e gatti), grazie all'utilizzo di tecniche ablativo e di stimolazione elettrica con microelettrodi. Borison e Wang^[15], circa 40 anni fa, suggerirono l'esistenza nel peduncolo cerebrale di due distinti siti critici per il controllo dell'emesi. Il primo sito funge da punto di ingresso per le sostanze umorali emetogene, l'altro coordina i meccanismi motori dell'emesi.

Inizialmente si credeva che il centro del vomito fosse localizzato in una zona adiacente ad altre strutture coinvolte nel meccanismo responsabile dell'insorgenza del vomito, che includeva i centri respiratorio, vasomotore e salivatorio, e all'VIII e X nervo cranico. Oggi si ritiene che questi centri non siano anatomicamente distinti, ma consistano in reti neuronali nel nucleo del tratto solitario che rappresenta il principale sito cerebrale capace di ricevere informazioni afferenti vagali. Infatti, nel tronco cerebrale c'è una regione di convergenza dei neuroni vagali afferenti addominali, di output dall'area postrema e input discendenti da altre aree del SNC (per esempio l'amigdala). Il nucleo del tratto solitario localizzato dorsalmente, all'estremità caudale, è il maggior nucleo di integrazione delle informazioni viscerali e output nervosi ai maggiori nuclei motori (per esempio nucleo motore dorsale del vago) coinvolti nell'emesi^[16]. L'area postrema, la cui integrità è necessaria affinché possa indurre emesi, è una piccola struttura nucleare localizzata all'estremità caudale del IV ventricolo^[17]. Si ritiene infatti, che in questa area, sia localizzata la trigger zone chemiorecettiva per l'emesi. Tale zona è esterna alla barriera emato-encefalica, per cui è accessibile a stimoli umorali condotti sia dal sangue che dal fluido cerebrospinale; inoltre, non è in grado di indurre la risposta emetica indipendentemente, ma solo se è già stato stimolato il centro del vomito. L'importanza dell'area postrema è provata dal fatto che l'ablazione della stessa è in grado di proteggere dal vomito indotto da radio e chemioterapia. Nel contesto dell'emesi ci sono due tipi di stimoli da considerare nell'attivazione dell'area postrema: farmaci emetici come l'apomorfina, agonisti farmacologici dei recettori e farmaci citotossici come il cisplatino. Nel caso dell'apomorfina, per indurre emesi, è importante la presenza di recettori D₂ della dopamina sui neuroni dell'area postrema capace di attivare l'output dell'apomorfina per le vie motorie dell'emesi^[18]. Per farmaci come il cisplatino, i problemi sono più complessi; se questo ed

altri farmaci citotossici hanno il loro principale effetto emetico agendo sull'area postrema, due sono i possibili meccanismi di attivazione dei neuroni:

- ❖ i farmaci citotossici potrebbero cambiare direttamente la conduzione ionica nelle membrane o indirettamente influenzare i neuroni dell'area postrema o i chemorecettori specializzati per causare l'attivazione dello stimolo emetico^[19, 20];
- ❖ il tratto gastrointestinale superiore è provvisto di vie afferenti vagali e splancniche che conducono informazioni al tronco cerebrale (nucleo del tratto solitario e area postrema). A livello gastrointestinale sono presenti due tipi di recettori:
 - ✓ recettori di tensione localizzati nella muscolatura che segnalano la distensione e contrazione di stomaco e piccolo intestino;
 - ✓ chemorecettori localizzati nella mucosa sensibili a variazioni di pH, osmolarità o temperatura.

L'area postrema, il nucleo del tratto solitario ed il nucleo dorsale del vago formano il cosiddetto complesso vagale dorsale, localizzato nella regione dorsale del romboencefalo. Oltre alla trigger zone chemiorecettiva, sono state identificate altre tre fonti di input afferenti al centro del vomito: il sistema vestibolare, il faringe e il tratto gastrointestinale, nonché strutture più alte del peduncolo cerebrale. Il sistema vestibolare, d'altro canto, gioca un ruolo importante nella cinetosì^[21], mentre gli stimoli originanti dal faringe e tratto gastrointestinale giungono al centro del vomito tramite il nervo vago^[22, 23]. Anche le stimolazioni elettriche della corteccia cerebrale, ipotalamo e talamo possono evocare il riflesso del vomito e sembrano svolgere un ruolo fondamentale nell'emesi anticipatoria^[24, 25].

3. TEORIE SUL MECCANISMO GENERALE DELL'EMESI INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA ANTI-TUMORALE

I meccanismi attraverso i quali i chemioterapici causano nausea e vomito sono alquanto complessi e non sono stati ancora ampiamente chiariti. Nell'emesi citotossica chemio-indotta sono coinvolti molti recettori o siti di legame identificati nell'area postrema e nel complesso vagale dorsale: recettori della serotonina (5-HT₃)^[26, 27], della dopamina, dell'acetil-colina^[28], dell'istamina e degli oppioidi. Il coinvolgimento di questi neurotrasmettitori è avvalorato dall'alta concentrazione dei relativi recettori nelle strutture nervose precedentemente descritte. Ad esempio, l'area postrema è ricca di recettori dopaminergici mentre nel nucleo del tratto solitario sono state identificate alte concentrazioni di recettori dell'istamina e recettori muscarinici colinergici. Molti studi, effettuati su uomo e animali esposti a stimoli emetici quali movimento, apomorfina e farmaci citotossici^[29-31], hanno dimostrato che la sensazione di nausea è spesso accompagnata da un incremento nel plasma di vasopressina (ADH, ormone antidiuretico). Nonostante ci siano molti altri cambiamenti endocrini (aumento di ACTH e β endorfine) associati con la fase prodromica dell'emesi, l'aumento della vasopressina è considerato il principale e più importante.

Nonostante la sensazione di nausea sia spesso associata al tratto intestinale superiore sembra che alcuni cambiamenti nella funzionalità gastrointestinale (riduzione della secrezione gastrica, rilassamento gastrico prossimale, retroperistalsi dell'intestino tenue) presenti nei pazienti con nausea, siano l'origine dell'attivazione di vie sensitive di afferenze viscerali^[32].

Relativamente alla trasformazione dello stimolo citotossico in segnale emetico, sono state proposte varie teorie. Sulla base di quella maggiormente accreditata, gli agenti citotossici causerebbero un danno cellulare a livello della mucosa intestinale con conseguente rilascio, da parte delle cellule enterocromaffini dell'intestino tenue, di alcuni mediatori chimici tra cui la serotonina^[33], capaci di attivare una o più vie emetiche. Si pensa che essa sia responsabile della depolarizzazione del vago^[34-37] e, probabilmente di neuroni afferenti

splanchnici, o che li sensibilizzi ad altri stimoli quali gli effetti meccanici del flusso sanguigno che, a loro volta, innescano il riflesso del vomito. Tale ipotesi è avvalorata da diversi studi che dimostrano marcati incrementi delle concentrazioni plasmatiche di serotonina ed un'aumentata escrezione urinaria della maggior parte dei suoi metaboliti in pazienti neoplastici trattati con cisplatino. I nervi afferenti coinvolti nel meccanismo dell'emesi sono il vago e, meno frequentemente, i nervi splanchnici addominali in cui è possibile rinvenire siti di legame dei recettori 5-HT₃, di cui è ricco anche il nucleo del tratto solitario. Un minor numero di tali recettori è rilevabile nell'area postrema del midollo allungato, che probabilmente riceve fibre afferenti viscerali provenienti dal tratto gastrointestinale. Questi recettori rilasciano informazioni al "centro del vomito" che, a sua volta, coordina una sequenza programmata di movimenti del diaframma e dei muscoli intercostali che caratterizzano il vomito.

Il meccanismo del vomito ritardato, che compare in particolar modo in seguito a trattamento con cisplatino, carboplatino e ciclofosfamide, è oggetto ora di studi approfonditi soprattutto per la sua incidenza, decisamente maggiore di quella che si osserva in seguito alla profilassi dell'emesi acuta. Studi clinici, in cui i pazienti ricevevano come trattamento antiemetico solo farmaci antagonisti dei recettori 5-HT₃, hanno dimostrato una loro scarsa efficacia sull'emesi ritardata (contrariamente a quanto accade per l'emesi acuta)^[38-41].

Questa osservazione, sebbene clinicamente deludente, mette concretamente in evidenza come le due forme di emesi implicino meccanismi differenti. Ciò non significa che nell'emesi ritardata non siano coinvolti i recettori 5-HT₃, ma solo che dopo la 24^a ora il loro ruolo sembra ridursi progressivamente^[42-44].

Il gruppo di Andrews, che ha studiato la fisiopatologia dell'emesi acuta nel modello animale (Furetto e *Suncus murinus*)^[45], ha proposto diverse ragioni per spiegare l'insorgenza dell'emesi ritardata, che potrebbe non essere in relazione solo con il rilascio della serotonina nell'intestino (Tab. 3).

Tab. 3 Fisiopatologia dell'emesi ritardata

La serotonina ha un minimo ruolo
Barriera ematoencefalica, edema cerebrale?
Disturbi della motilità intestinale
Prodotti di degradazione cellulare

L'edema cerebrale, durante il quale si verifica un aumento della pressione intracranica, è una causa comune di nausea e vomito e, poiché i corticosteroidi costituiscono il trattamento di scelta nell'edema cerebrale, proprio per questo hanno un effetto protettivo contro l'emesi ritardata.

La ragione più probabile della comparsa di emesi ritardata è il cattivo funzionamento dell'intestino, dovuto ad un danno della mucosa intestinale ad opera delle terapie antitumorali. In relazione a tale danno sono anche i prodotti delle cellule danneggiate, come messo in evidenza dal gruppo di studio di Andrews.

Pertanto si rendono necessarie ulteriori delucidazioni sul meccanismo scatenante l'emesi ritardata e, sebbene siano stati suggeriti alcuni meccanismi, è necessario testarli sperimentalmente usando terapie farmacologiche ben caratterizzate.

Verosimilmente più complesso è il meccanismo di induzione della nausea. Senz'altro esiste una nausea legata al vomito, in particolare alla fase pre-emetica, ma è sospettabile l'esistenza di altre vie di induzione della nausea indipendenti da quelle che producono il vomito^[16].

4. MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI ANTI-EMETICI

L'emesi da chemioterapia può essere controllata mediante strategie terapeutiche utilizzando agenti farmacologici. Sembra, che l'incidenza e la gravità dell'emesi chemioindotta possano essere ridotte adottando i seguenti provvedimenti^[46-49]:

- ❖ variare la dose ed il momento della somministrazione della terapia, considerando l'influenza che i ritmi circadiani hanno sulla sensibilità all'emesi;
 - ❖ somministrare la stessa dose di farmaco dilazionata in un periodo di tempo più lungo.
- Qualsiasi variazione del regime terapeutico rappresenta un metodo subottimale per la riduzione dell'emesi, ma sicuramente assume notevole rilievo qualora non si disponga della terapia antiemetica ottimale.

L'individuazione di gruppi di farmaci ad attività antiemetica ha avuto come presupposto fondamentale l'identificazione di recettori dei neurotrasmettitori, già precedentemente menzionati, che giocano un ruolo importante nell'insorgenza dell'emesi.

L'attività di questi agenti può essere spiegata dalla loro affinità per vari recettori.

Una miglior conoscenza dei meccanismi alla base dell'antagonismo recettoriale ha consentito lo sviluppo di combinazioni più razionali di tali farmaci. Inoltre, la disponibilità di formulazioni per le quali sono previste svariate modalità di somministrazione (via endovenosa, orale, rettale o transdermica) ne ha aumentato l'uso clinico.

In tabella 4 sono riportati i farmaci antiemetici di maggiore impiego clinico.

FENOTIAZINE. Il primo gruppo di farmaci di cui fu dimostrata efficacia antiemetica fu quello delle fenotiazine, utilizzate per oltre trent'anni in pazienti trattati con chemioterapia ad attività emetogena minima o moderata.

Tuttavia, dosi moderate di fenotiazine non sono risultate più efficaci del placebo nel prevenire l'emesi indotta da chemioterapici altamente emetogeni. L'attività antiemetica di tali preparati sembra essere dose dipendente, ma il loro limite è rappresentato dalla severità di alcuni effetti indesiderati.

CORTICOSTEROIDI. La loro attività antiemetica, a differenza di altri farmaci, è di difficile spiegazione. Probabili meccanismi includono il blocco delle prostaglandine e variazioni nella permeabilità cellulare. Per questa categoria di farmaci è stata dimostrata una discreta efficacia nelle chemioterapie moderatamente emetogene, in cui possono essere utilizzati anche da soli, ma negli schemi chemioterapici altamente emetizzanti necessita la combinazione con altri antiemetici.

BENZODIAZEPINE. Nonostante la loro scarsa efficacia antiemetica, ha avuto un certo successo anche l'uso clinico delle benzodiazepine, in particolar modo di lorazepam ed alprazolam, in ragione del loro effetto ansiolitico e sedativo, per cui risultano utili essenzialmente nella prevenzione dell'emesi anticipatoria.

Tab. 4 Tipi di farmaci antiemetici (adattata da Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 9th Ed.; Section VI, Drugs affecting gastrointestinal function)

Fenotiazine	Proclorperazina Clorpromazina Tietilperazina Prometazina
-------------	---

Corticosteroidi	Desametasone Metilprednisolone
Farmaci anticolinergici	Scopolamina
Benzodiazepine	Lorazepam Alprazolam
Sostituti benzamide	Metoclopramide Alizapride Cisapride
Anti-serotoninergici	Ondansetron Granisetron Tropisetron Dolasetron
Antistaminici	Difenidramina
Antagonisti della sostanza P (antagonisti dei recettori NK1)	PD 154075 CP 99,994 CP-122,721

SOSTITUTI DELLE BENZAMIDI. La metoclopramide rappresenta il più noto sostituto delle benzamidi ad attività antiemetica. A dosi standard non è un farmaco utile per il controllo dell'emesi da chemioterapia, ma ad alte dosi è in grado di prevenire l'emesi indotta da cisplatino, o da altri chemioterapici almeno moderatamente emetogeni, in un'alta percentuale di soggetti. L'uso di tale sostanza è tuttavia limitato dalla frequente comparsa di effetti collaterali antidopaminergici, talora anche gravi, quali reazioni extrapiramidali.

ANTISEROTONINERGICI. La più recente famiglia di farmaci antiemetici è rappresentata dagli antagonisti dei recettori 5-HT₃ (antiserotoninergici puri). La loro efficacia nel controllo dell'emesi supera quella assicurata da alte dosi di metoclopramide; il loro utilizzo quindi, nonché la loro migliore tollerabilità rispetto agli antidopaminergici, risulta vantaggioso. Questo gruppo di farmaci che può essere utilizzato per la profilassi dell'emesi indotta da qualsiasi chemioterapico, comprende: l'ondansetron, il granisetron, il tropisetron, il dolasetron ed altri ancora.

Ondansetron e granisetron sono di più largo uso sia perché introdotti prima sul mercato, sia perché la loro efficacia antiemetica è stata maggiormente studiata.

Nonostante l'introduzione degli antagonisti dei recettori 5-HT₃, circa il 20% dei pazienti sottoposti a terapie moderatamente emetogene e il 40% dei pazienti che ricevono cisplatino a dosi elevate mostrano un certo grado di emesi acuta. E' questo il principale motivo che ha indotto a sperimentare (con successo), prima, e ad usare nella pratica clinica, poi, la combinazione di vari tipi di farmaci antiemetici. Un esempio, la

combinazione degli antiserotoninergici con i corticosteroidi offre oggi un controllo pressoché ottimale di nausea e vomito provocati da chemioterapici sia moderatamente, che altamente emetogeni.

ANTAGONISTI DELLA SOSTANZA P. Rappresentano una classe di antiemetici di più recente scoperta e studio. Studi effettuati sugli animali, hanno evidenziato che la somministrazione diretta di sostanza P nella regione del nucleo del tratto solitario induce vomito. E' stato inoltre dimostrato che, gli antagonisti selettivi della sostanza P, in particolare dei recettori NK1, hanno la capacità di prevenire il vomito indotto da vari stimoli emetogeni, quali l'apomorfina, la morfina, la nicotina, l'ipocacuana, la radioterapia ed il cisplatino.

In uno studio sui furetti^[50] è stato dimostrato che un antagonista NK1, il PD 154075, determina una protezione completa dal vomito acuto e ritardato indotto da cisplatino nel 100% degli animali. In questo stesso studio l'ondansetron era molto efficace nel prevenire il vomito acuto ma solo moderatamente efficace nel prevenire il vomito ritardato. Essendo il vomito ritardato da cisplatino uno dei problemi non ancor risolti della terapia antiemetica, questi risultati hanno stimolato la ricerca sugli antagonisti NK1. Nel mese di gennaio 1999 sono stati pubblicati i primi due studi controllati sugli antagonisti NK1^[51, 52].

Il primo studio, in doppio cieco, ha arruolato 159 pazienti che ricevevano per la prima volta cisplatino (≥ 70 mg/m²) tutti sottoposti a granisetron ev più desametasone per la prevenzione dell'emesi acuta. I pazienti erano randomizzati in tre gruppi: quelli che ricevevano oltre al granisetron e al desametasone 400 mg os di L-754,030 prima del cisplatino e successivamente 300 mg os al giorno nei giorni 2-5 (gruppo 1); quelli sottoposti a 400 mg os di L-754,030 prima del cisplatino e placebo nei giorni 2-5 (gruppo 2); e quelli sottoposti a placebo prima del cisplatino e placebo nei giorni 2-5 (gruppo 3). L'obiettivo principale dello studio era di valutare l'efficacia dei trattamenti nel prevenire il vomito ritardato. Gli autori concludevano che il L-745,030 previene il vomito ritardato da cisplatino e che la sua aggiunta a una terapia standard ne migliora la prevenzione nel vomito acuto.

Il secondo studio, anche questo in doppio-cieco, ha arruolato 61 pazienti trattati per la prima volta con cisplatino (≥ 100 mg/m²) tutti sottoposti a granisetron ev più desametasone ev per la prevenzione dell'emesi acuta. I pazienti erano randomizzati in due gruppi: quelli sottoposti anche a 100 mg os di un antagonista NK1, il CJ-11,974, iniziando prima del cisplatino e ripetuto ogni 12 ore fino a 5 giorni dopo (gruppo 1) e quelli sottoposti a placebo (gruppo 2). Gli autori concludevano che il CJ-11,974 era superiore al placebo nel prevenire il vomito ritardato da cisplatino e che, quando associato al 5-HT₃ antagonista e al desametasone, ne aumentava l'efficacia nel prevenire il vomito acuto.

Questi studi però richiedono alcuni commenti:

1. Com'è noto, una combinazione di desametasone più metoclopramide o un 5-HT₃ antagonista si è dimostrata significativamente superiore al placebo nel prevenire il vomito ritardato da cisplatino. Invece ambedue gli studi hanno confrontato un antagonista NK1 versus placebo nella prevenzione del vomito ritardato da cisplatino. Sulla base di queste evidenze la Consensus Conference di Perugia ha raccomandato che tutti i pazienti sottoposti a cisplatino debbano ricevere una profilassi antiemetica per il vomito ritardato^[53]. Da questo punto di vista i due studi sono non etici^[54].
2. Le conclusioni che l'antagonista NK1 previene il vomito ritardato indotto da cisplatino sono discutibili; infatti in ambedue gli studi i pazienti sottoposti all'antagonista NK1 ottenevano una protezione completa dal vomito acuto del 20-25% superiore rispetto a pazienti non trattati con NK1. Considerando che in uno dei due studi una simile efficacia nel prevenire il vomito ritardato era ottenuta nei pazienti che ricevevano NK1 solo il giorno 1 e in quelli che lo ricevevano oltre il giorno 1 anche nei giorni 2-5, si può ipotizzare che i migliori risultati raggiunti da questi pazienti nella prevenzione del vomito ritardato rispetto a quelli sottoposti soltanto a placebo siano probabilmente conseguenza dei migliori risultati ottenuti nella prevenzione del vomito acuto da

cisplatino, che è il principale fattore prognostico del vomito ritardato. Un'analisi multifattoriale che confronti i risultati ottenuti nella prevenzione del vomito acuto avrebbe potuto chiarire il problema. Senza questa analisi (che non è stata eseguita nei due studi), la sola conclusione che si può trarre è che gli antagonisti NK1 aumentano l'efficacia di una combinazione di un 5-HT₃ antagonista più desametasone nella prevenzione del vomito acuto.

3. Quest'ultimo risultato e la scarsa tossicità degli antagonisti NK1 impongono l'immediata esecuzione di studi eticamente corretti e metodologicamente ben condotti e analizzati che permettano di rispondere ai quesiti ancora aperti sulla terapia antiemetica in corso di terapia antitumorale.

METODI DI RICERCA IN TEMA DI TERAPIA ANTIEMETICA

1. PREMESSA

Le terapie di supporto, volte a ridurre l'intensità o la frequenza di effetti collaterali indesiderati indotti dalla terapia antineoplastica, seguono la ciclicità dei trattamenti antiblastici e le corrispondenti risposte sono oggi spesso valutate su una scala dicotomica. Infatti, mentre all'inizio le terapie antiemetiche erano poco efficaci, sicché anche una diminuzione della gravità dell'emesi poteva essere considerato un obiettivo clinico appetibile, oggi, l'efficacia viene comunemente misurata in termini di protezione completa dal vomito e dalla nausea.

In tali situazioni sperimentali, nel programmare un trial clinico, sembrerebbe naturale adottare un disegno cross-over facendo in modo che il numero dei trattamenti sia uguale al numero dei cicli così da sperimentare in maniera bilanciata tutti i trattamenti una volta su ciascun soggetto.

Nell'esperienza comune, come già precedentemente accennato, si verifica una considerevole uscita di pazienti dalla sperimentazione da un ciclo al successivo, per cui il gruppo di soggetti che ha seguito lo schema terapeutico nella sua interezza risulta selezionato non casualmente. In tale evenienza, la randomizzazione iniziale dei pazienti alle sequenze di trattamenti perde totalmente la sua efficacia e l'analisi statistica per il disegno cross-over può essere effettuata solo sui dati relativi al gruppo dei pazienti che hanno completato tutti i cicli di terapia, perdendo così informazioni fondamentali sui soggetti persi precocemente. Quindi, le inferenze vanno riferite solo al collettivo di soggetti in grado di terminare i cicli previsti.

Inoltre, poiché l'uscita dal protocollo sperimentale è talvolta dovuta all'intolleranza alle terapie o alla loro scarsa efficacia, si viene ad introdurre una distorsione nei risultati dovuta ad un effetto di selezione.

Risulta, quindi, più affidabile il disegno in parallelo, che prevede l'assegnazione casuale dei pazienti ai trattamenti in modo tale che ogni paziente segua lo stesso trattamento per tutti i cicli previsti dallo schema terapeutico.

A favore del disegno sperimentale in parallelo, rispetto al cross-over, ci sembrano importanti anche le seguenti considerazioni:

- ◆ può non essere etico cambiare terapia ad un paziente che da quella somministrata ha già tratto un beneficio;
- ◆ il disegno in parallelo è più aderente alla realtà clinica e consente, in un successivo follow-up, di analizzare il mutare di parametri rilevanti, nonché la durata di sopravvivenza;
- ◆ il numero dei trattamenti non deve più essere posto in relazione al numero dei cicli^[55].

Per la stima della diversa efficacia di due o più trattamenti, è possibile adottare l'approccio convenzionale che prevede l'identificazione della variabile risposta e, quindi, la costruzione di modelli in grado di spiegarne le variazioni in relazione al tipo di trattamento e ai fattori prognostici. Per quanto concerne gli studi sugli antiemetici E. Ballatori^[8] ha definito la metodologia da adottare per l'analisi dei risultati di clinical trials sull'efficacia degli antiemetici e la tollerabilità delle terapie in pazienti oncologici che ricevono chemioterapia. Ciò è necessario non solo per ottenere un controllo ottimale degli errori sistematici, ma anche per descrivere la loro influenza sull'analisi statistica delle risposte.

La nausea ed il vomito chemioindotti sono dei fenomeni alquanto variabili, che non dipendono solo dalle caratteristiche osservabili, relazionate alla terapia o al paziente, ma anche dalla sensazione soggettiva indotta dall'impatto del sistema di cura sulla situazione individuale di ogni paziente. Tuttavia, in presenza di questa elevata variabilità, i grandi trials comparativi dovrebbero essere condotti in modo da ottenere risultati tali da permettere l'identificazione dei regimi antiemetici maggiormente efficaci.

In questo campo, alcuni dei principali problemi che insorgono nei clinical trials hanno una propria specificità; quindi l'attenzione è stata focalizzata sui seguenti aspetti: disegno dello studio, follow-up, importanza dei fattori prognostici. Inoltre, tre argomenti dovrebbero essere chiaramente sottolineati ed analizzati: la definizione delle variabili risposta per l'emesi acuta, il fenomeno dell'emesi ritardata e la valutazione della variabilità dei risultati ottenuti con lo stesso regime antiemetico da un ciclo di chemioterapia al successivo (persistenza dell'attività antiemetica nei cicli successivi di chemioterapia, nonché il ruolo dell'effetto di dipendenza dei risultati osservati in un certo ciclo da quelli ottenuti nei cicli precedenti).

Una volta definite le principali variabili risposta, si procede all'individuazione di tutti i fattori prognostici il cui ruolo, nella valutazione dell'efficacia dei trattamenti oggetto di studio, può assumere notevole importanza.

2. DEFINIZIONE DELLE VARIABILI RISPOSTA

Il termine di "emesi" è utilizzato per indicare sia la nausea che il vomito sebbene, per gli autori anglosassoni emesis indichi solamente il vomito. Malgrado nausea e vomito siano due fenomeni strettamente correlati, generalmente vengono analizzati separatamente. Tale scelta è indotta dalla constatazione che i due eventi possono comparire in tempi differenti. Inoltre, è necessario valutare separatamente due aspetti essenziali di nausea e vomito: la protezione completa dall'emesi e la severità di questa in pazienti che ne hanno avuto esperienza.

D'altronde, importante risulta anche la determinazione del tempo di insorgenza dell'emesi dopo l'inizio della somministrazione della chemioterapia, per avere informazioni circa la dinamica di tale fenomeno. Maggiori difficoltà possono essere incontrate nel valutare, per esempio, la durata dell'emesi e l'intervallo di tempo in cui il paziente presenta nausea e/o vomito^[8].

2.1 VOMITO

Episodi di vomito e conati (vomito secco, senza emissione di materia) generalmente sono considerate due forme diverse dello stesso fenomeno, e, pertanto, vengono usualmente analizzate congiuntamente in modo da non distinguere i primi dai secondi.

La protezione dal vomito acuto è tradizionalmente distinta in tre tipi^[11]:

- ⇒ protezione completa dal vomito: nessun episodio di vomito (o conato);
- ⇒ protezione maggiore: uno o due episodi di vomito;
- ⇒ protezione minore: da tre a cinque episodi di vomito.

Un numero di episodi di vomito superiore a 5 è indicativo di fallimento. A causa della disponibilità di trattamenti antiemetici efficaci, soprattutto con chemioterapici moderatamente emetogeni, si ritiene che si possano considerare solo due risposte:

- ✓ protezione completa dal vomito, come sola risposta positiva (successo) della profilassi antiemetica;
- ✓ fallimento, in caso di tre o più episodi emetici. Infatti, nella maggior parte dei clinical trial vi è esplicita indicazione per il rescue treatment dopo il terzo episodio.

L'intensità del vomito può essere misurata contando il numero di episodi di vomito (o conati) separati l'uno dall'altro da almeno un minuto. Tale accorgimento risulta utile al fine di non interpretare come nuovo episodio di vomito quello che in realtà è solo un

prolungamento del precedente.

Ovviamente, il numero medio di episodi di vomito deve essere valutato nei soli soggetti che vomitano; contrariamente, il suo livello potrebbe essere fortemente condizionato dalla protezione completa per il vomito che, invece, si assume come misura di una differente dimensione di efficacia. Analogamente, dovrà essere valutato il tempo medio di inizio del vomito considerando i soli pazienti che vomitano, anche per evitare che la sua mediana sia pari a zero, quando la maggior parte dei pazienti è protetta dal vomito.

In conclusione, per esplorare le differenti dimensioni del vomito acuto allo scopo di valutare l'efficacia di un trattamento antiemetico, potrebbero essere utilizzati almeno due parametri:

- ❖ la percentuale di protezione completa dal vomito;
- ❖ il numero medio di episodi di vomito in pazienti con esperienza di emesi.

D'altro canto, due indici addizionali potrebbero essere impiegati per ottenere ulteriori informazioni:

- ❖ la percentuale di fallimenti (correlata con il numero medio di episodi di vomito);
- ❖ il tempo medio di insorgenza del vomito, per confermare la nostra conoscenza circa gli aspetti dinamici del vomito.

Per valutare l'emesi ritardata, su base giornaliera, possono essere utilizzati gli stessi indici, poiché per una valutazione globale (per esempio, giorni 2-5) potrebbero essere utilizzate le sole percentuali di protezione completa (o fallimento) per valutare l'efficacia del trattamento antiemetico. Ciò a causa della difficoltà di interpretare il numero medio di episodi di emesi, che potrebbe sia riferirsi a molti pazienti che hanno avuto un piccolo numero di episodi di emesi in pochi giorni sia a pochi pazienti che hanno vomitato per molti giorni.

2.2 NAUSEA

La protezione completa dalla nausea è il criterio maggiormente utilizzato per valutare l'efficacia dei trattamenti antiemetici contro questo fenomeno.

Come per il vomito, anche per la nausea esistono vari tipi di risposta, ma prima di definirli è necessario ricordare che abbiamo a disposizione diverse scale per misurare tale fenomeno:

1. l'analogo visivo (VAS);
2. l'analogo continuo cromatico (ACCS);
3. la scala ordinale descrittiva (DS); che è quella più semplice e maggiormente utilizzata dopo che uno studio dell'IGAR dimostrò la pratica equivalenza in termini di attendibilità e sensibilità con le scale 1 e 2^[56]; essa prevede 4 livelli o score: 0= assenza di nausea; 1= nausea lieve, che non interferisce con la normale vita quotidiana; 2=nausea moderata che interferisce con la normale vita quotidiana e 3= nausea severa, che costringe a letto il paziente.

È interessante notare che, qualunque sia la scala usata, è possibile definire più dimensioni di intensità di nausea^[56].

Si definisce "protezione completa" l'assenza di nausea e "protezione maggiore" la presenza al più di nausea lieve. Per "massima intensità" di nausea si intende il più alto valore dello score ottenuto con la scala descrittiva ad ogni valutazione eseguita nel tempo di osservazione (prime 24 ore). L'entità (la somma di tutte le intensità registrate ad ogni tempo di valutazione) e la quantità (la somma dei prodotti delle intensità per la durata, entrambi registrati ad ogni valutazione) potrebbero essere anche utilizzati per accertare la severità della nausea. Benché la quantità sembrerebbe la dimensione più significativa^[56], è stata provata esserci una notevole relazione tra queste modalità di valutazione. Ciò ha indotto a proporre, in accordo con il principio della massima semplicità, l'uso della intensità massima di nausea, valutata da una scala descrittiva a 4 livelli^[11]. Analogamente al

numero medio di episodi di vomito, l'intensità massima media di nausea viene calcolata solo sui pazienti che hanno esperienza di nausea.

2.3 RISPOSTE MISTE (NAUSEA E VOMITO)

Ai due tipi di risposta precedentemente esposti, se ne aggiunge una terza, l'emesi intesa come presenza contemporanea di nausea e vomito. Infatti, nausea e vomito non sono due fenomeni indipendenti: molti pazienti hanno nausea in associazione ad episodi di vomito, altri soffrono di vomito, ma non di nausea.

In tal caso, come è emerso da ricerche epidemiologiche, l'analisi separata di questi due fenomeni potrebbe essere fuorviante a causa di effetti di correlazione; per tale motivo alcuni autori suggeriscono di valutare un'unica risposta, unendo i due risultati e considerando come "successo" la contemporanea assenza di nausea e vomito (completa protezione dal vomito e nausea) e come "fallimento" la presenza di almeno uno dei due^[57, 58].

In conclusione, è opinione comune che nausea e vomito possano essere valutati separatamente, senza dimenticare di analizzare le relazioni tra loro intercorrenti.

Per la costruzione di modelli relativi alle due principali variabili risposta considerate per valutare la diversa efficacia dei trattamenti antiemetici si è soliti usare due parametri: la protezione completa da vomito/nausea e l'intensità media del fenomeno.

3. VALUTAZIONE DELL'IMPORTANZA DEI FATTORI PROGNOSTICI

Senza considerare gli errori casuali, la risposta valutata in ogni soggetto al termine di un esperimento, dipende non solo dal trattamento antiemetico somministrato, ma da molte altre variabili, spesso correlate tra loro. Queste, chiamate "fattori prognostici", possono essere classificate in relazione alla chemioterapia o alle caratteristiche dei pazienti. Quindi, sia in sede di pianificazione dei clinical trial, sia durante l'analisi dei risultati, è necessario identificare tali fattori anche ai fini di una modificazione nel disegno studi futuri, come ad esempio, adottando una stratificazione dei pazienti prima della randomizzazione. Inoltre, quando si analizzano i dati, la diversa efficacia fra i trattamenti, potrebbe risultare più forte o più debole in sottogruppi di pazienti definiti da una particolare combinazione di fattori prognostici, e ciò potrebbe avere notevole importanza clinica.

I fattori prognostici possono essere raggruppati in tre diverse categorie:

1. fattori prognostici correlati alla terapia antiemetica;
2. fattori prognostici correlati alla chemioterapia;
3. fattori prognostici correlati alle caratteristiche del paziente.

3.1 FATTORI PROGNOSTICI CORRELATI ALLA TERAPIA ANTIEMETICA

Per ciò che concerne il trattamento antiemetico, negli studi clinici controllati, è stato dimostrato che la maggior parte dei farmaci utilizzati nel controllo dell'emesi indotta da chemioterapia è efficace e ben tollerata. La maggiore efficacia antiemetica degli antagonisti dei recettori 5-HT₃, in particolare nei confronti del vomito, è il più importante risultato recentemente ottenuto nella ricerca scientifica. Tuttavia, il trattamento basato sulla loro combinazione con gli steroidi è stato quasi sempre trovato superiore^[59-62]. L'aggiunta dei corticosteroidi a farmaci che bloccano i recettori della dopamina (per esempio, la metoclopramide) ha permesso l'identificazione di trattamenti più efficaci nei confronti dell'emesi indotta da chemioterapia. Pertanto, nel disegno o nella valutazione dei risultati dei clinical trial, è d'obbligo ricordare che l'efficacia di ciascun agente può variare

in relazione alla sua dose, allo schema terapeutico (orario e via di somministrazione), nonché alla tossicità dell'antiemetico utilizzato: queste caratteristiche devono essere mantenute costanti durante i clinical trial dal momento che possono parzialmente spiegare la variabilità dei risultati ottenuti nei diversi studi.

Relativamente ad alcune molecole (granisetron, metoclopramide) è stata dimostrata una correlazione lineare dose-risposta, ma si è anche evidenziato come dosi troppo elevate dello stesso farmaco possono provocare un maggior numero di eventi indesiderati o anche un aumento della severità degli stessi. Inoltre, lo stesso farmaco interferisce in modo diverso con le variabili risposta se usato da solo o in combinazione.

3.2 FATTORI PROGNOSTICI CORRELATI ALLA CHEMIOTERAPIA

I diversi agenti chemioterapici differiscono nel loro potenziale emetogeno (Tab 1) che dipende dal tipo di farmaco usato nelle combinazioni, dal suo dosaggio, orario e via di somministrazione.

Il potenziale emetogeno del farmaco antineoplastico è così rilevante da indurre ad eseguire una sperimentazione clinica solo considerando combinazioni terapeutiche aventi la stessa emetogenicità (alta, moderata, bassa).

Generalmente, all'aumentare della dose di un farmaco, aumenta il potenziale emetogeno. Quindi, le dosi sono considerate non solo tra i criteri di eleggibilità (per es. è eleggibile un paziente che riceve almeno 50 mg/m² di cisplatino), ma alcune loro sottoclassi possono essere utilizzate per definire i livelli del fattore prognostico "dose" analizzando i risultati (per es. pazienti che ricevono 90 mg/m² di cisplatino o meno potrebbero essere distinti da quelli trattati con dosi più alte).

Infine, al crescere del tempo di infusione della somministrazione della stessa dose, generalmente decresce l'incidenza di nausea e vomito. Questa dipendenza, reale o meramente ipotetica, richiede una standardizzazione di orari.

3.3 FATTORI PROGNOSTICI CORRELATI ALLE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

La variabilità di risposta tra pazienti e nello stesso paziente nei cicli successivi di chemioterapia è ben nota.

Recentemente, sono stati condotti numerosi studi per identificare i fattori prognostici definiti dalle caratteristiche dei pazienti e per valutare la loro importanza. Tra i fattori prognostici legati alle caratteristiche dei pazienti, che finora sono stati identificati come più frequentemente coinvolti nella spiegazione della variabilità della risposta, troviamo il sesso, l'età del paziente solitamente suddivisa in classi, la storia di assunzione di alcool, la cinetosi. Inoltre, gli studi effettuati hanno evidenziato che sono più predisposti all'emesi le donne, i pazienti più giovani e coloro che non fanno uso di alcool^[9-11].

Altri fattori che sembrano giocare un ruolo determinante nella protezione da nausea e vomito sono rappresentati dal setting (paziente ricoverato o ambulatoriale)^[63], importante soprattutto nell'insorgenza di nausea, dal performance status, dal tipo di neoplasia, dalla predisposizione alla cinetosi, da eventuali precedenti chemioterapie, dall'aver sofferto di emesi gravidica e dall'assunzione concomitante di altri farmaci (oppioidi, anti-H2, benzodiazepine, FANS, ecc.).

4. VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEGLI ANTIEMETICI

Gli studi clinici controllati che confrontano l'efficacia antiemetica di due o più trattamenti, sono caratterizzati da un periodo di follow-up piuttosto breve, non più di pochi giorni dopo ogni ciclo di chemioterapia. Inoltre, grazie alla loro facilità di gestione, accade raramente di

commettere errori di arruolamento e randomizzazione dei pazienti. Perciò, esistono piccole differenze tra il numero di pazienti valutabili in accordo al principio dell'intenzione a trattare e quello di pazienti valutabili per efficacia clinica. L'analisi dei risultati di efficacia può essere eseguita con metodi statistici di analisi unifattoriale e multifattoriale^[8]. Il principale risultato dello studio si ottiene con un semplice test statistico, che può essere accompagnato da un intervallo di confidenza per valutare la size effect della diversa efficacia dei trattamenti. Invece, analisi multifattoriali sono necessarie per l'individuazione dei fattori prognostici significativi e per la valutazione della loro importanza.

Capitolo 5

CONTROLLO DELL'EMESI INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA: LINEE GUIDA

1. PREMESSA

Recentemente sono state pubblicate^[53] le conclusioni più importanti della Consensus Conference sugli antiemetici tenutasi a Perugia il 28-29 Aprile 1997. Le scelte terapeutiche sono emerse da una discussione sul livello di evidenza scientifica fornita dagli studi clinici controllati e il livello di consenso raggiunto fra gli esperti. Il livello di evidenza scientifica era così classificato:

- alto: disponibilità di numerosi studi randomizzati, controllati, ben condotti;
- moderato: disponibilità di almeno uno studio clinico randomizzato supportato da studi pilota ben condotti;
- basso: disponibilità di studi clinici di un livello minore rispetto a quelli citati sopra;
- assente: assenza di studi sull'argomento.

2. PREVENZIONE DELL'EMESI ACUTA INDOTTA DA DOSI SINGOLE ELEVATE DI CISPALTINO (≥ 50 MG/M²)

La combinazione di un 5-HT₃ antagonista con il desametasone ha dimostrato una maggiore efficacia contro l'emetisi acuta (protezione completa dal vomito in circa l'80% dei pazienti) e tollerabilità rispetto alla combinazione di alte dosi di metoclopramide più desametasone, più difenidramina o lorazepam. Inoltre la sua efficacia si mantiene, almeno per quanto riguarda la protezione completa del vomito, per i primi tre cicli di chemioterapia. Pertanto la combinazione di un 5-HT₃ antagonista con il desametasone è da considerare il trattamento di scelta (livello di evidenza: alto; livello di consenso: alto)^[64].

In numerosi studi doppio-cieco controllati i 5HT₃ antagonisti hanno dimostrato una simile efficacia e tollerabilità. Pertanto la scelta tra i 5HT₃ antagonisti dovrebbe essere basata sul rispettivo costo di acquisto. Questo parametro è comunque difficile da calcolare. Nonostante tutti concordino che i 5HT₃ antagonisti vadano somministrati in dose singola immediatamente prima della chemioterapia, c'è una larga variazione nelle dosi singole approvate per via endovenosa. Ad esempio, negli Stati Uniti la dose approvata di ondansetron, 32 mg, è 4 volte più alta rispetto alla dose approvata in Europa (8 mg) mentre l'opposto vale per il granisetron (1 mg rispetto a 3 mg). La dose singola ottimale per via endovenosa di desametasone non era nota al tempo della Consensus Conference.

Recentemente il Gruppo Italiano per la Ricerca sugli Antiemetici ha dimostrato che una dose di 20 mg ev di desametasone era superiore a 4, 8, 12 mg ev^[65].

3. PREVENZIONE DELL'EMESI RITARDATA DA CISPLATINO

Data l'elevata incidenza, tutti i pazienti sottoposti ad alte dosi di cisplatino dovrebbero ricevere una profilassi antiemetica per l'emesi ritardata (livello di evidenza: alto; livello di consenso: alto)^[66]. I 5-HT₃ antagonisti, usati da soli, non si sono dimostrati particolarmente efficaci nel controllo del vomito ritardato indotto da cisplatino. Invece le combinazioni di desametasone con metoclopramide o un 5-HT₃ antagonista, iniziate 24 ore dopo la chemioterapia e per un minimo di 72 ore, si sono dimostrate efficaci e dovrebbero essere considerate il miglior trattamento per prevenire l'emesi ritardata indotta da cisplatino (livello di evidenza: alto; livello di consenso: alto). Purtroppo, anche con queste combinazioni, circa il 50% dei pazienti continua a soffrire di emesi ritardata.

4. PREVENZIONE DELL'EMESI ACUTA INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA CON MODERATO POTENZIALE EMETOGENO

(Dosi Singole per Via Endovenosa di Ciclofosfamide, Adriamicina, Epirubicina e Carboplatino, usati da soli o in combinazione).

I corticosteroidi a dosi alte e ripetute (desametasone e metilprednisolone), così come i 5-HT₃ antagonisti, possono determinare una protezione completa dal vomito in circa il 60-80% dei pazienti. Recentemente, la combinazione di un 5-HT₃ antagonista con il desametasone si è dimostrata significativamente più efficace del desametasone da solo o del granisetron da solo e dovrebbe essere considerata la prevenzione ottimale dell'emesi acuta indotta da farmaci moderatamente emetogeni (livello di evidenza: alto; livello di consenso: alto).

5. PREVENZIONE DELL'EMESI RITARDATA DA FARMACI MODERATAMENTE EMETOGENI

Solo pochi studi sono stati eseguiti per valutare l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa indicazione. La somministrazione per via orale di desametasone, di un 5-HT₃ antagonista, o la loro combinazione si sono dimostrati efficaci (una protezione completa dal vomito ritardato in circa il 40-60% dei pazienti). In questi pazienti il grado di protezione dall'emesi acuta ha una grande influenza sull'incidenza dell'emesi ritardata. Infatti, l'incidenza globale di vomito ritardato e nausea ritardata moderata-severa è inferiore al 20% nei pazienti che non presentano vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore, ed è circa del 55-75% in quelli che presentano vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore.

Così, se i pazienti hanno una significativa probabilità di soffrire di emesi ritardata, dovrebbero ricevere un trattamento profilattico (livello di evidenza: basso, livello di consenso: alto). In questo caso dovrebbero essere somministrati il desametasone per via orale da solo, un 5-HT₃ antagonista da solo, o la loro combinazione, iniziando 24 ore dopo la chemioterapia e continuando per un minimo di 72 ore (livello di evidenza: moderato; livello di consenso: moderato).

6. PREVENZIONE DELL'EMESI IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A

DOSI BASSE E RIPETUTE DI CISPLATINO (20-40 mg/m²/die per 3-5 giorni).

Una combinazione per via endovenosa di un 5-HT₃ antagonista più desametasone si è dimostrata efficace e in grado di determinare circa il 55-83% di protezione completa durante i 3-5 giorni di somministrazione di cisplatino. Tale combinazione si è dimostrata superiore alla metoclopramide ad alte dosi per via endovenosa più desametasone, all'alizapride più desametasone e a un 5-HT₃ antagonista da solo. Pertanto, questa combinazione, somministrata tutti i giorni di chemioterapia con cisplatino, dovrebbe essere considerata il trattamento di scelta (livello di evidenza: alto; livello di consenso: moderato per pazienti trattati con intento curativo, alto per pazienti trattati con intento palliativo. Questo perché effetti collaterali gravi, sebbene raramente, sono stati descritti dopo alte dosi di desametasone)^[67].

7. PREVENZIONE DELL'EMESI INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA DI MODERATO-BASSO (Fluorouracile, Methotrexate) O BASSO (Bleomicina, Vinblastina, Vinorelbina) POTERE EMETOGENO

Purtroppo sono stati eseguiti pochi studi controllati e pertanto è impossibile identificare i pazienti che, sottoposti a tale chemioterapia, richiedono una profilassi antiemetica e quale sia il trattamento antiemetico ottimale (livello di evidenza: assente; livello di consenso: alto)

8. TERAPIA ANTIEMETICA DI SALVATAGGIO ED EMESI REFRATTARIA

Il trattamento antiemetico di salvataggio è quello che viene somministrato, a richiesta del paziente, in presenza di nausea e vomito, nonostante una profilassi antiemetica. Purtroppo, nessuno studio doppio-cieco controllato vs placebo ha valutato l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa condizione. Invece alcuni studi hanno valutato pazienti con emesi refrattaria, definita come emesi (nausea e vomito) presente nel precedente ciclo di chemioterapia, ma senza vomito prima del ciclo successivo (non vomito anticipatorio). In due studi randomizzati, la metopimazina ha aumentato l'efficacia dell'ondansetron e dell'ondansetron più metilprednisolone nei pazienti con emesi refrattaria, ma ulteriori dati sono necessari prima di poter trarre conclusioni definitive (livello di evidenza: basso; livello di consenso: moderato)^[67].

9. PREVENZIONE DELL'EMESI ANTICIPATORIA

Insorge solo se il paziente ha sofferto precedentemente di frequente e/o grave nausea e vomito post-chemioterapia. Pertanto, la migliore prevenzione dell'emesi anticipatoria è il controllo ottimale dell'emesi acuta e ritardata post-chemioterapia. I trattamenti farmacologici attualmente disponibili non sono in grado di determinare una protezione completa dalla nausea e dal vomito anticipatorio. In numerosi studi, tecniche di desensibilizzazione e ipnosi si sono dimostrate efficaci nel prevenire la nausea e il vomito anticipatorio (livello di evidenza: alto; livello di consenso: alto)^[68].

STRATEGIE TERAPEUTICHE ALTERNATIVE ALLA PROFILASSI STANDARD DELL'EMESI NEI PAZIENTI NEOPLATICI TRATTATI CON CHEMIOTERAPIA

Attualmente si stanno conducendo ricerche cliniche di fase 2 sugli antagonisti della sostanza P, che dovrebbero condurre ad un ulteriore miglioramento del controllo dell'emesi, ma, se anche i risultati fossero incoraggianti la loro introduzione nella pratica clinica sarà, certamente ostacolata dall'elevato costo di tale nuova terapia.

L'agopuntura fa parte dei trattamenti alternativi, descritti nel capitolo 6, per la prevenzione dell'emesi da chemioterapia.

La ricerca clinica di una sostanza alternativa, al verosimile elevato costo della sostanza P, ha indotto la Cattedra di Statistica Sanitaria e la Divisione di Oncologia Medica dell'Università degli Studi di L'Aquila, in collaborazione con la Divisione di Oncologia Medica del Policlinico Monteluce, (Ospedale Regionale di Perugia) a programmare uno studio multicentrico di fase 2 volto a verificare l'efficacia dell'agopuntura in aggiunta alla profilassi standard nel controllo dell'emesi da cisplatino (cap. 7). I pazienti verranno seguiti per tre cicli consecutivi di chemioterapia, anche per avere indicazioni sulla persistenza dell'efficacia del trattamento. Il protocollo della ricerca è riportato in allegato 1. La rilevazione degli episodi di emesi e della loro gravità verrà condotta con una nuova diary card in grado di migliorare sostanzialmente la precisione della misura. La verifica della validità della diary card sarà effettuata utilizzando una scheda di adesione ed un questionario riportati in allegato2. Infine, vista l'attualità dell'argomento, in Allegato 3 si riporta un Fac-Simile di "Consenso Informato a prestazione sanitaria di Agopuntura".

Capitolo 6

TERAPIE ALTERNATIVE NEL TRATTAMENTO DI NAUSEA E VOMITO INDOTTI DA CHEMIOTERAPIA

1. PREMESSA

Benché sia generalmente riconosciuto che le terapie non convenzionali abbiano un'attività antitumorale^[71], si stima che il 30-50% dei pazienti affetti da patologie tumorali utilizzi tali metodi non completamente convalidati sia da soli che in associazione a terapie standard^[72,73].

Come già ampiamente esposto nel precedente capitolo, le terapie antiemetiche basate sugli antagonisti dei recettori 5-HT₃, da soli o in combinazione con steroidi^[59,60,74], sebbene costituiscano un notevolissimo progresso rispetto alle terapie precedenti, non hanno assicurato un completo controllo dell'emesi. Ciò giustifica le continue ricerche volte a scoprire approcci terapeutici validi ed alternativi.

L'effetto antiemetico dell'agopuntura, da sola o in combinazione con le terapie convenzionali, è stato studiato in soggetti che soffrivano solo di emesi acuta. Invece, i trattamenti comportamentali che includono ipnosi, rilassamento muscolare progressivo con o senza immagini visive guidate, desensibilizzazione progressiva e tecniche cognitive diversive (musica, videogame) sono stati quasi esclusivamente investigati in pazienti che soffrono di emesi anticipatoria.

2. TECNICHE COMPORTAMENTALI

L'uso nei pazienti neoplastici di tecniche comportamentali, finalizzate al controllo delle reazioni avverse prodotte dalla chemioterapia, è stato ampiamente documentato, ma solo, limitatamente all'emesi anticipatoria (ANV)^[75-81]. Negli studi retrospettivi numerosi sono risultati i fattori in correlazione positiva con il rischio di sviluppare ANV. I più importanti tra questi sono rappresentati dal numero di cicli di chemioterapia^[78], dall'insorgenza di nausea e vomito dopo la somministrazione di chemioterapia^[82,83], dall'età (<50 anni)^[84,85] e dalla suscettibilità alla cinetosi^[86,87]. Il ruolo dell'ansia non è chiaro, sebbene, per quanto possa valere, in alcuni studi retrospettivi è stata rilevata una sua correlazione positiva con lo sviluppo di emesi anticipatoria. Questi risultati sono stati supportati da uno studio prospettico di M.A. Andrykowski^[88].

Sono state proposte alcune tesi per spiegare lo sviluppo di tale tipo di emesi^[79]; la prima, che è generalmente anche la più accreditata, considera l'emesi anticipatoria un processo associativo di apprendimento. E' stata anche stabilita un'associazione tra nausea e vomito chemioindotti ed altri stimoli quali: allattamento, reparto in cui si effettua la chemioterapia, odori, sapori, ecc. L'emesi indotta da una o più di queste associazioni non sempre è presente e l'emesi anticipatoria non è generalmente il problema predominante durante i primi 3 cicli di chemioterapia. E' stata, quindi, ipotizzata la possibilità di una risposta condizionata^[89]; l'uso di tecniche comportamentali nel trattamento dell'ANV da chemioterapia si basa sul tentativo di prevenire o migliorare questa risposta condizionata^[90].

Abbiamo a disposizione un'abbondante letteratura su tali tecniche, soprattutto

relativamente ad ipnosi e training di rilassamento muscolare progressivo (PMRT). Molteplici casi storici sono già stati pubblicati circa 15 anni fa^[91-94] ed altri casi storici di ipnosi^[95,96] e di altre tecniche comportamentali^[97,98] sono stati invece pubblicati più recentemente. Oggi è ampiamente riconosciuto che, per progredire, gli studi comportamentali dovrebbero utilizzare gruppi di controllo e metodologie appropriate; pertanto, la maggior parte dei trials comportamentali non si è limitato alla valutazione di nausea e vomito, ma ha anche incluso quella di dolore, depressione, ansia, ecc.

2.1 IPNOSI

L'ipnosi è probabilmente ancora la tecnica comportamentale più utilizzata nei bambini. I bambini sono infatti più facilmente ipnotizzabili degli adulti^[99]. Essi sembrano entrare rapidamente in trance profondo, ma sono evidentemente più lenti nel risveglio rispetto agli adulti. E' però anche vero che i bambini sono spesso annoiati dalla tecnica di rilassamento muscolare progressivo, che invece viene frequentemente utilizzata negli adulti^[100]. Questo spiega la differenza di età tra i pazienti che partecipano agli studi in cui vengono adottate tecniche di ipnosi o di rilassamento muscolare progressivo.

Si deve peraltro mettere in evidenza che in alcuni studi precedenti lo stesso paziente era stato utilizzato anche come controllo (singolo soggetto), mentre studi più recenti hanno utilizzato la randomizzazione, includendo un gruppo di controllo^[101-104]. Inoltre, facendo riferimento ai controlli, l'ipnosi e la distrazione erano risultate significativamente superiori, nel ridurre la durata, ma non la severità, della nausea e l'ipnosi anche nel ridurre la durata del vomito. L'ipnosi ha determinato una riduzione di nausea e vomito rispetto al gruppo di controllo.

2.2 TRAINING DI RILASSAMENTO MUSCOLARE PROGRESSIVO (PMRT)

Il training di rilassamento muscolare progressivo è la tecnica psicologica più ampiamente indagata nei pazienti che ricevono chemioterapia^[79]. La tecnica implica la conoscenza delle modalità di rilassamento dal nervosismo e di quelle del rilassamento progressivo dei gruppi muscolari^[78]. Per apprendere le modalità della PMRT, il paziente viene spesso seguito da un terapeuta e, al fine di consentire una pratica domiciliare, è stata anche prodotta una cassetta specifica. Tale tecnica viene usualmente praticata con immagini guidate (GI), personalizzandole per ciascun paziente sulla base di un'intervista realizzata prima dell'intervento^[79].

Come con l'ipnosi, la ricerca sul PMRT è stata condotta da un singolo gruppo di ricerca. T.G. Burish ha iniziato riportando un caso storico^[93], ma ben presto è passato a studi randomizzati^[105-108]. È stato così possibile riscontrare nausea significativamente bassa nel gruppo in cui era stata fatta la combinazione, PMRT più GI, ed ipotizzare che il successo del training di rilassamento muscolare progressivo potrebbe essere dovuto all'attenzione dei terapisti e alle terapie di supporto associate a PMRT.

2.3 DESENSIBILIZZAZIONE SISTEMATICA (SD)

La desensibilizzazione sistematica è la tecnica comportamentale di scelta per il trattamento dell'ansia fobica^[109]. Gli autori di tale studio hanno anche ipotizzato che l'insorgenza di emesi anticipatoria sia una componente di una risposta fobica alla chemioterapia^[110] e, pertanto, la SD è stata confrontata con altre tecniche comportamentali negli studi clinici controllati come trattamento per l'emesi anticipatoria. Con questa tecnica il paziente è istruito ad un progressivo rilassamento del muscolo che si presenta come risultato di tipo competitivo ad una risposta di maladattamento dell'emesi anticipatoria^[78]. A questo punto il paziente viene gradualmente esposto ad una serie di eventi in relazione alla chemioterapia: in tal modo, gli stimoli al trattamento risultano associati al rilassamento invece che a nausea e vomito. Sebbene alcuni dei casi storici analizzati in questo

specifico settore siano stati pubblicati^[111,112], è bene sottolineare che gli studi controllati provengono da un singolo centro^[113,114].

2.4 ALTRE TECNICHE COMPORTAMENTALI

L'uso di biofeedback combinato con PMRT e GI è stato oggetto di studio in un case report ed in un piccolo trial randomizzato^[92,115]. A tal fine Shartner^[115] ha randomizzato 12 pazienti per biofeedback elettromiografico più PMRT e biofeedback termale più PMRT o controlli. I pazienti sono stati accuratamente osservati durante 5 cicli di chemioterapia e lo studio ha dimostrato che il biofeedback (sia elettromiografico che termale) combinato con il training di rilassamento muscolare progressivo, ha ridotto la nausea sia durante che dopo il trattamento chemioterapico.

Peraltro, si è anche scoperto che il sapore dei farmaci durante l'iniezione è un predittore della nausea anticipatoria^[116]. Per verificare tale assunto P.G. Greene ha tentato di curare le sensazioni del sapore che, essendo paragonabili ad uno stimolo condizionato, possono provocare sintomi anticipatori. L'uso di agenti che mascherano il sapore (soluzione a base di limone) ha però determinato un decremento dei sintomi anticipatori in un solo paziente^[98]. In proposito, è stato comunque ipotizzato che l'effetto di interventi comportamentali potrebbe essere in parte dovuto alla capacità che tali metodi possiedono nel distrarre l'attenzione del paziente dalla chemioterapia. E' stato precedentemente illustrato lo studio di S. LeBaron il quale, nell'utilizzo delle tecniche comportamentali, ha combinato la distrazione cognitiva con rilassamento^[102]. Nel perseguire lo stesso scopo, cioè la distrazione del paziente, altri hanno invece utilizzato la musica^[117,118] od i videogames^[119,120]. Il risultato è stato senz'altro positivo: l'uso dei videogames ha infatti significativamente ridotto la nausea. In definitiva, si è evinto che le tecniche comportamentali sopra descritte hanno avuto efficacia in quei trials in cui sono state utilizzate. Per quanto sopra affermato, sembrerebbe dunque preferibile utilizzare l'ipnosi nei bambini e le altre tecniche negli adulti. Sebbene in alcuni studi interventi quali biofeedback, controllo dello stimolo e tecniche diversive cognitive abbiano ridotto l'insorgenza dell'emesi anticipatoria, i dati sono ancora troppo limitati per poter trarre qualsiasi conclusione circa l'utilità di questi metodi. Va peraltro evidenziato che, come per l'agopuntura, anche le altre tecniche sono state studiate esclusivamente in aggiunta a trattamenti antiemetici standard: un solo uno studio ha infatti confrontato direttamente il loro effetto con i trattamenti antiemetici. Nel ridurre il numero di episodi di vomito in pazienti che ricevevano chemioterapia altamente emetogena, l'effetto degli antiemetici è risultato significativamente superiore a quello prodotto dall'ipnosi^[121].

3. AGOPUNTURA

Può definirsi medicina complementare ed alternativa l'insieme di pratiche, interventi ed applicazioni mediche che correntemente non sono parte integrante del sistema medico dominante o convenzionale.

La maggior parte dei pazienti, anche se in cura con le terapie convenzionali, fa ricorso a tale pratica medica ed ai suoi sostenitori per ottenere sollievo dai sintomi di malattie croniche, problemi alla schiena, allergie, artrite, insonnia, ipertensione, problemi digestivi, ansia, depressione, ecc.^[122].

I dati clinici derivanti da alcuni clinical trials, appropriatamente condotti, supportano l'uso e la validità della Medicina Tradizionale Cinese per indicazioni d'elezione.

Lo scopo perseguito tanto dalla Medicina Convenzionale che da quella alternativa, è di soddisfare la domanda del paziente, impegnandosi in una reciproca comunicazione, aperta ad ogni confronto ed integrazione e di facilitare la scelta informata del paziente, evitando, nell'attuazione di un piano terapeutico integrato, pratiche dannose ed inutili.

La percentuale di pazienti che attualmente ricerca interventi medici complementari e alternativi per la cura di malattie quali le sindromi da immunodeficienza acquisita ed il cancro può essere rispettivamente stimata in cifre che oscillano tra il 36% al 61% nella prima ipotesi e tra il 6% e il 61% nella seconda^[123,124].

In campo oncologico, il ricorso a medicine alternative è ormai sempre più frequente. Ci si deve quindi chiedere perché i pazienti malati di cancro usino tali presidi terapeutici con crescente frequenza; proprio per cercare una risposta a tale quesito, nel 1991 venne condotto uno specifico studio^[125]. Venne pertanto distribuito a circa 300 pazienti un questionario contenente domande relative alle ragioni che li avevano indotti all'uso di tale medicina. Le risposte fornite, davvero interessanti, sono state diverse:

- ⇒ il desiderio di utilizzare qualsiasi cosa che faccia riacquistare o almeno migliorare il proprio stato di salute o la propria qualità di vita;
- ⇒ l'uso della "forza" psicologica di qualcuno;
- ⇒ testimonianza di un loro successo nella cura del cancro;
- ⇒ il desiderio di un approccio olistico, globale;
- ⇒ la speranza di poter utilizzare una medicina meno invasiva con eventi avversi meno severi;
- ⇒ delusioni riportate con la medicina convenzionale.

L'agopuntura può quindi essere considerata una pratica clinica in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici^[126]. Dalla letteratura corrente è infatti possibile evidenziare come essa abbia effetti terapeutici benefici soprattutto nel trattamento del dolore o di nausea e vomito, problemi essenziali nella vita del paziente oncologico. Ed è proprio in riferimento al dolore patito da pazienti neoplastici che è stata ampiamente dimostrata l'utilità terapeutica di questa^[127,128]. Infatti, sebbene il dolore possa essere alleviato da analgesici orali, una buona percentuale di pazienti non risponde a questo tipo di presidio: per costoro correntemente definiti pazienti oppioido-resistenti, le metodiche alternative, tra cui appunto l'agopuntura, potrebbero dunque risultare di grande aiuto^[129-131]. Gli effetti benefici dell'agopuntura sono stati però riscontrati anche in campo immunitario; è stato infatti dimostrato che nei pazienti neoplastici tale pratica clinica produce effetti positivi anche sull'immunomodulazione in quanto sembra che l'agopuntura possa stimolare la risposta immunitaria cellulare, incrementando la percentuale di linfociti T del sangue periferico di pazienti con neoplasie maligne e che tale azione è più efficace sui linfociti T4 (OKT4 +) che sui linfociti T8 (OKT8 +)^[132-135].

Notevole appare quindi il ruolo dell'agopuntura nella regolazione dell'immunità cellulo-mediata. In questa funzione un ruolo fondamentale verrebbe svolto dalle β endorfine, le quali aumenterebbero la risposta immune incrementando la percentuale di sottogruppi di linfociti T CD3 + e CD4 + e riducendo quella di SIL-2R (recettori solubili dell'interleukina 2). E' stata inoltre messa in evidenza l'azione svolta sui livelli di interleukina 2 e sull'immunoattività delle cellule NK (più bassi del normale nei pazienti con tumore maligno) che risulterebbero aumentati dopo 10 giorni di trattamento con agopuntura^[136].

Di notevole attualità ed interesse appare poi il problema dell'emesi indotta da alte dosi di chemioterapia: anche per questo specifico profilo la letteratura corrente ipotizza un ruolo importante dell'agopuntura. Dal punto di vista metodologico l'agopuntura è stata dapprima investigata per l'emesi gravidica, l'emesi postoperatoria^[137] e il dolore^[138]: questi studi, malgrado siano stati rilevati alcuni problemi metodologici nei clinical trials sull'ACP, hanno dimostrato che essa è efficace contro il dolore e l'emesi.

3.1 ACP E NAUSEA E VOMITO POSTOPERATORI

La medicina tradizionale cinese, grazie all'agopuntura ha ottenuto discreti risultati nel controllo dell'emesi post-operatoria^[139]. L'agopuntura viene praticata inserendo un ago nel punto 6 MC o punto Neiguan in associazione al 36 E (Zu San Li) (tabella 5.). Infatti il punto 6 MC è ritenuto, sia in Cina che in Europa, un interessante punto di trattamento e

prevenzione del vomito^[140-143].

In un trial aperto che includeva 20 pazienti sottoposti a procedure ginecologiche minori, è stato studiato l'effetto di 5 minuti di ACP manuale su nausea e vomito indotti da oppioidi^[144]. Rispetto ad un gruppo di 40 pazienti simili ma, riceventi solo oppioidi nella prima ora postoperatoria, sono stati riscontrati nausea e vomito significativamente bassi. Nel tentativo di condurre uno studio in doppio cieco, J.W. Dundee, al fine di studiare l'agopuntura come trattamento per nausea e vomito indotti da oppioidi, ha diviso, randomizzandoli, 75 pazienti in 3 gruppi di cui il primo riceveva agopuntura in un punto "dummy" (fittizio), il secondo nel punto 6 MC ed al terzo (gruppo di controllo) non veniva affatto praticata agopuntura. I pazienti nei quali è stata praticata tale metodica hanno avuto emesi significativamente bassa rispetto ai controlli, mentre nessuna differenza è stata osservata tra il gruppo di controllo ed il terzo gruppo^[139].

Sono state oggetto di studio anche l'acupressure (AP) e la stimolazione elettrica nervosa transcutanea (TENS).

A tal fine, E.N.S. Fry ha reclutato 500 pazienti consecutivi, sottoposti ad anestesia ed assegnati con randomizzazione ad un gruppo ricevente acupressure e, ovviamente ad un gruppo di controllo^[145]. Nel gruppo in trattamento i pazienti hanno ricevuto acupressure applicata in prossimità del polso per 30 secondi immediatamente prima dell'anestesia e per altri 30 secondi prima di lasciare la sala operatoria. I pazienti del gruppo di controllo avevano ricevuto anestetici simili per categoria di operazione, ma ad essi non è stata praticata l'acupressure. Undici pazienti del gruppo ricevente agopuntura e 40 del gruppo di controllo hanno avuto nausea ($p < 0.001$), ma l'effetto dell'acupressure è stato breve, 5-30 minuti. Comunque sia, l'emese potenziale della premedicazione e degli anestetici è stata bassa e, solo il 16% dei pazienti del gruppo di controllo ha avuto nausea, per cui, è difficile trarre conclusioni da questo studio. In uno studio di W.M. Weightman l'ACP non ha invece condotto ad una significativa riduzione della nausea e vomito postoperatori^[146]. È stato comunque chiarito, da altri autori^[147] che potrebbe essere cruciale il tempo di somministrazione dell'agopuntura, se posto in relazione all'induzione dello stimolo emetico, e che l'ACP dovrebbe essere iniziata prima dell'insorgenza dello stimolo stesso.

Tabella 5. Punti di agopuntura utilizzati nell'emese postoperatoria, gravidica e postchemioterapia (adattata da Hempeen CG, Atlante di Agopuntura Ediz. Hoempli Milano, 1998)

6 MC Neiguan Barriera interna - clusa interna	36 E Zusanli Tre distanze - vicus tertius perdis
Localizzazione	
2cun* sopra la piega trasversa del polso, tra i tendini dei mm. Palmare lungo e flessore radiale del carpo	3 cun sotto 35 ST, 1 dito trasverso a lato della cresta tibiale anteriore
Caratteristiche	
Punto Lo del meridiano Punto di apertura del Vaso unione degli Yin (sinarteria retinensis yin) dal quale viene avviata la sequenza energetica	Punto MARE dei cinque Punti Shu, punto Terra
Azione	
Tonifica ed armonizza il Cuore e la Milza, calma lo Shen, regola il Qi, lenisce il dolore, espelle e dissolve ventus, calor ed humor.	Tonifica il Qi

Indicazioni	
Dolore al petto e all'addome, all'ipocondrio e all'epigastrio, paura, depressione, infiammazioni oculari, nausea, vomito, febbre senza sudorazione, coma, insonnia, confusione mentale, vertigini, ipertonia, ittero, dolori al polso e alla mano, sensazione di tensione alle mani, collo rigido, angina pectoris, palpitazioni, ipertiroidismo, dismenorrea, disturbi psichici, epilessia, isteria, colpo apoplettico, prolasso dell'ano	Utilizzato in presenza di qualsiasi tipo di sindrome da Umidità e Vuoto, sensazione di pienezza, dolori addominali, dolori gastrici, dispepsia, diarrea, ma anche stipsi, malassorbimento, gonfiore, paralisi, stanchezza, spossatezza, indebolimento muscolare, cefalea, ipertonia, confusione mentale.
Tecnica	
Puntura perpendicolare, profondità 0.5-1 cun; si può applicare la moxa	Puntura perpendicolare, profondità 0.5-2 cun; si può applicare la moxa

* Un cun equivale alla distanza tra l'estremità delle pliche di flessione della seconda falange del dito medio del paziente (Quirico PE and Pedali T. Testo Atlante. Punti e Meridiani di Agopuntura. Utet 1992).

In un recente trial randomizzato coinvolgente 103 donne, l'utilizzo della stimolazione elettrica nervosa transcutanea ha significativamente ridotto l'incidenza di vomito dopo isterectomia^[148]: l'effetto è stato però breve-permanente e, tra l'altro, non si è riscontrata nessuna differenza tra le donne riceventi TENS e quelle del gruppo di controllo

3.2 ACP ED EMESI INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA

Su questo specifico problema sono stati pubblicati numerosi studi ma, purtroppo nessuno è stato sufficientemente esaustivo.

In uno studio randomizzato la somministrazione di 10 mg e.v. di metoclopramide è stata confrontata con l'ACP in 20 pazienti riceventi il loro primo ciclo di chemioterapia moderatamente emetogena^[149]. Sono state però valutate solo le prime 8 ore dopo la chemioterapia durante le quali non si è evidenziata nessuna differenza significativa. Va però evidenziato che, la dose di metoclopramide usata sembrava insufficiente: del resto altri studi hanno dimostrato che a dosaggi di 10-20 mg non è migliore del placebo^[150,151].

J.W. Dundee ha effettuato uno studio su 105 pazienti con una storia di "nausea e/o vomito fastidioso" che avevano seguito precedente chemioterapia^[152]. La tecnica dell'ACP usata è stata l'elettrostimolazione con 10 Hz per 5 minuti. I pazienti hanno ricevuto gli stessi antiemetici (metoclopramide più metilprednisolone) come in un precedente ciclo di chemioterapia ed è stato richiesto loro di graduare il loro vomito in una scala a 4 punti:

A: peggio di prima;

B: uguale a prima;

C: meno di prima;

D: completamente assente.

L'effetto dell'agopuntura è stato classificato come molto buono (D), buono (C) o insufficiente (A+B). Il 94% (99/105) dei pazienti ha avuto lo stesso beneficio della combinazione ACP con metoclopramide più metilprednisolone, ma l'assenza di precisi criteri di inclusione e di un gruppo di controllo ostacola delle conclusioni. Inoltre, l'aspetto emozionale placebo-aspettativa può aver giocato un ruolo importante in questo studio.

In un piccolo studio cross-over, condotto su 10 pazienti con emesi severa indotta da

cisplatino, malgrado la somministrazione di metoclopramide, l'utilizzo del 6 MC ha mostrato un effetto di breve durata, mentre l'agopuntura effettuata in punti "dummy" si è dimostrata inefficace^[153]. La brevità dell'effetto dell'ACP è stata riscontrata anche negli studi sull'emesi postoperatoria. Considerato però che i pazienti spesso richiedono di ripetere l'ACP alla fine del loro trattamento, anche con una visita a casa o in ospedale, con il passar del tempo l'agopuntura potrebbe essere adottata come una procedura di routine. Nel tentativo di prolungare l'effetto antiemetico dell'ACP si è verificato anche l'utilizzo di acupressure. Uno studio ha pertanto incluso 40 pazienti che hanno avuto vomito fastidioso dopo un primo ciclo di chemioterapia^[154]: tutti hanno ricevuto terapia antiemetica standard e ACP con elettrostimolazione sul loro avambraccio dominante (10 Hz per 5 minuti nel 6 MC) prima della chemioterapia. E' stato poi applicato, subito dopo l'ACP, un ago a permanenza ed i pazienti sono stati istruiti a premere il bottoncino per 5 minuti ogni 2 ore., Sebbene nello studio non fosse stato incluso nessun gruppo comparativo ricevente antiemetici e ACP da sola, gli autori hanno potuto appurare che l'acupressure prolunga l'effetto antiemetico dell'ACP. Benché il potenziale emetogeno della chemioterapia nei ricoverati fosse più alto, i pazienti ricoverati sono sembrati stare meglio degli ambulatoriali. Secondo gli autori, il beneficio riscontrato nei pazienti ricoverati andrebbe ricercato nel fatto che i pazienti ambulatoriali potrebbero essere incoraggiati ad usare l'acupressure profilatticamente, mentre molti dei ricoverati sembrano ricorrervi solo quando soffrono di vomito.

Sempre relativamente all'uso dell'agopuntura, L. Aglietti ha trattato 26 donne con ACP manuale prima della somministrazione di cisplatino^[155]. Alla fine del trattamento chemioterapico, per prolungare l'effetto antiemetico, l'ago è stato rimpiazzato da uno a permanenza che è stato rimosso dopo 24 ore. Una volta tornato a casa, in caso di nausea, i pazienti avrebbero dovuto esercitare una delicata pressione sull'ago onde ottenere una riduzione del sintomo. Tutti i pazienti hanno ricevuto anche terapia antiemetica a base di metoclopramide, desametasona e difenidramina. L'effetto antiemetico è stato confrontato con un gruppo di controlli storici che avevano ricevuto lo stesso trattamento antiemetico, ma da solo. I risultati non hanno messo in evidenza alcuna differenza tra i 2 gruppi nel raggiungimento della completa protezione da nausea e vomito o dal solo vomito, anche se è evidente che l'ACP riduce il numero di episodi di vomito nonché la durata di nausea e vomito. Si ipotizza comunque che anche questa pratica, col passare del tempo, diventerà un trattamento antiemetico standard.

R. Saller ha esaminato, inoltre, l'effetto della stimolazione nervosa elettrica transcutanea sull'emesi indotta da cisplatino^[156]. In uno studio in doppio cieco 22 pazienti (20 uomini), riceventi cisplatino (60-90 mg/m²) sono stati randomizzati ed assegnati a due diversi gruppi: al primo è stata somministrata metoclopramide associata alla stimolazione nervosa elettrica transcutanea, mentre al secondo gruppo la sola metoclopramide. Nel primo gruppo è stata osservata una riduzione del numero di episodi emetici, nonché dell'intensità e durata della nausea. Benché lo studio fosse di tipo randomizzato, un piccolo campione non assicura che i fattori di rischio per lo sviluppo dell'emesi, quali il numero di precedenti cicli di chemioterapia e la dose di cisplatino, siano equamente distribuiti tra i due gruppi.

In definitiva, l'effetto dell'agopuntura, dell'acupressure e della stimolazione nervosa elettrica transcutanea sull'emesi chemioindotta è stato ampiamente indagato. Sembra comunque di primaria importanza la somministrazione dell'ACP prima dell'inizio dello stimolo antiemetico; ciò è in accordo con l'uso profilattico degli antiemetici. Tutti gli studi citati, tranne uno^[149], hanno usato l'ACP in aggiunta agli antiemetici e, in accordo a J.W. Dundee^[152], ACP e AP possono per ora essere considerate solo adiuvanti alla terapia antiemetica standard. La maggior parte degli studi riporta un effetto dell'ACP positivo, anche se di breve durata per cui questi metodi, col tempo, saranno molto probabilmente adottati come terapie di routine.

SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE 2: EFFICACIA DELL'AGOPUNTURA IN AGGIUNTA ALLA PROFILASSI STANDARD DELL'EMESI NEI PAZIENTI NEOPLASTICI TRATTATI CON CISPLATINO

1. PREMESSA

La protezione dall'emesi acuta, al primo ciclo di chemioterapia contenente cisplatino, è il parametro più rilevante per giudicare dell'efficacia di una profilassi antiemetica, per le seguenti ragioni:

- a. nelle sperimentazioni cliniche, essa è infatti una risposta completamente attendibile, a differenza della protezione dall'emesi nei cicli successivi, in quanto, non è affetta da distorsioni da selezione, dovute alla presenza di drop out tra ogni ciclo di chemioterapia ed il successivo;
- b. essa condiziona fortemente la presenza di emesi ritardata al primo ciclo e di emesi acuta e ritardata nei cicli successivi, per l'importanza più volte evidenziata, dell'effetto di dipendenza dei risultati dall'emesi registrata.

I risultati di recenti ricerche mostrano che la terapia standard produce una notevole stabilità della stima della protezione completa da vomito e nausea acuti al primo ciclo: circa l'80% dei pazienti risulta protetto contro il vomito ed il 72% contro la nausea (emesi acuta), mentre, circa il 73% dei pazienti è protetto contro il vomito ed il 55% contro la nausea (emesi ritardata).

Malgrado il notevole miglioramento dovuto all'introduzione dei 5-HT₃ antagonisti nella terapia antiemetica, vi è ancora molto da lavorare per assicurare una protezione dall'emesi a quasi tutti i pazienti. Per tale motivo si stanno conducendo studi di fase 2 per la valutazione di efficacia della sostanza P, in aggiunta o meno, agli antiserotoninergici. Tale nuova combinazione terapeutica dovrebbe assicurare una protezione completa dal vomito acuto in oltre il 90% dei pazienti.

Resta tuttavia il problema del costo. Se tali risultati saranno raggiunti, il costo del nuovo farmaco, verosimilmente notevole, andrà ad aggiungersi all'elevato costo dell'antiserotoninergico, portando la spesa del trattamento antiemetico a livelli probabilmente inaccessibili alla sanità pubblica, in un periodo in cui, invece, sono necessari risparmi e tagli.

Inoltre, la maggiore efficacia della nuova terapia non è ancora stata verificata con uno studio di fase 3 ed è noto quanto, a volte, risultino ottimistici i risultati di trials di fase 2.

Ciò ha indotto la Cattedra di Statistica Sanitaria e la Divisione di Oncologia Medica dell'Università degli Studi di L'Aquila, in collaborazione con la Divisione di Oncologia Medica del Policlinico Monteluce (Ospedale Regionale di Perugia), a programmare uno studio multicentrico di fase 2 volto a verificare l'efficacia dell'agopuntura in aggiunta alla profilassi standard nel controllo dell'emesi indotta da alte dosi di cisplatino.

Il protocollo dello studio, il consenso informato, la scheda di rilevazione, compilata dall'operatore all'inizio del 1° ciclo di chemioterapia, la diary card, utilizzata per la rilevazione di nausea e vomito nei primi 4 giorni dalla chemioterapia, sono stati riportati nell'allegato 1 collocato di seguito alla presente trattazione.

In caso di esito positivo, ci si attendono risultati comparabili con quelli che forse saranno

raggiunti con l'introduzione della sostanza P: in tal caso, i dati raccolti consentiranno la programmazione di una sperimentazione clinica controllata multicentrica, nella quale la terapia standard verrà provata contro un trattamento che contiene sia questa che la tecnica alternativa dell'agopuntura.

2. ENDPOINT DELLO STUDIO

Gli endpoint primari dello studio possono essere così identificati:

- ❖ la completa protezione dal vomito;
- ❖ la completa protezione dalla nausea sia nelle 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia (emesi acuta) che nei giorni successivi (2-4: emesi ritardata), al primo ciclo di chemioterapia.

Per avere indicazioni sulla persistenza dell'efficacia del trattamento, i pazienti dovranno però essere seguiti per altri due cicli.

Inoltre, come endpoint secondari, dovranno essere valutati:

- ❖ l'intensità dell'emesi, con particolare riguardo al numero degli episodi di vomito, nei soggetti che avranno sofferto di vomito;
- ❖ l'intensità della nausea, nei soggetti che avranno sofferto di nausea almeno lieve.

E' stata poi messa a punto una nuova diary card che dovrebbe consentire una valutazione più precisa del tempo di insorgenza e della durata dell'emesi: tali operazioni dovrebbero però essere precedute da una verifica di validità della nuova diary card utilizzata per registrare l'emesi nelle ore e nei giorni successivi alla chemioterapia.

3. MATERIALI E METODI

3.1 POPOLAZIONE IN STUDIO

Lo studio prevede l'arruolamento di pazienti consecutivi, destinati a ricevere per la prima volta una dose di cisplatino non inferiore a 50 mg. Tali pazienti verranno successivamente seguiti per altri due cicli di chemioterapia e verranno inseriti nello studio in base ai criteri di eleggibilità ed esclusione descritti nel protocollo riportato in allegato 1.

3.2 IL TRATTAMENTO ANTIEMETICO

Per prevenire l'emesi acuta (episodio di emesi nelle prime 24 ore dopo l'infusione di cisplatino) tutti i pazienti riceveranno 45 minuti prima della somministrazione di cisplatino, 20 mg di desametasone in 50 ml di soluzione salina e.v. per 15 minuti, seguiti da 8 mg di un antiserotoninergico in 50 ml di soluzione salina e.v. per altri 15 minuti. Circa 15 minuti dopo l'infusione dell'antiserotoninergico inizierà l'infusione di cisplatino per 30 minuti. Per tutta la durata dell'infusione di cisplatino il paziente verrà sottoposto ad agopuntura posizionando, gli aghi, bilateralmente, nei punti 6 MC (6 Ministro del Cuore) e 36 E (36 Stomaco) con manipolazione ogni 15 minuti. A questa prima fase, seguirà la sostituzione di tali aghi con quelli a permanenza da lasciare in sede per 4 giorni. I pazienti, in caso di emesi (nausea o vomito), saranno istruiti su come esercitare una leggera pressione sugli aghi fino alla scomparsa di tale sintomo.

La profilassi farmacologica dell'emesi ritardata prevede la somministrazione intramuscolare di desametasone (8 mg due volte/die nei giorni 2-3 e 4 mg due volte/die nel giorno 4) e metoclopramide (20 mg 4 volte/die nei giorni 2-4).

Nelle prime 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia, la valutazione dell'emesi verrà eseguita dal personale dell'ospedale per tutto il tempo possibile (l'intero giorno per i pazienti ricoverati e il periodo di permanenza per i pazienti ambulatoriali o per quelli

ricoverati in day-hospital). La valutazione nei giorni successivi (e per i pazienti ambulatoriali anche nel tempo restante per il completamento del primo giorno), verrà effettuata dallo stesso paziente per mezzo della diary card.

3.3 LA VARIABILE RISPOSTA (RISPOSTA AL TRATTAMENTO)

Può essere definito episodio di vomito un singolo vomito o conato o, un numero qualsiasi di conati o episodi di vomito, purché intervallati da almeno un minuto l'uno dall'altro. L'assenza di conati e di episodi di vomito sarà invece definita come protezione completa dal vomito.

La nausea verrà registrata con una scala a 4 livelli:

0: nessuna nausea

1: nausea lieve (compatibile con le abituali attività)

2: nausea modesta (che impedisce lo svolgimento delle abituali attività)

3: nausea grave (che costringe a letto il paziente).

3.4 ANALISI STATISTICA (DELL'END POINT PRIMARIO)

Di recente, sono stati costruiti modelli logistici per la previsione dell'emesi (nausea e vomito, separatamente) nei pazienti che, trattati con alte dosi di cisplatino, ricevono per profilassi antiemetica la terapia standard: antiserotoninergici + desametasone, per il controllo dell'emesi acuta, metoclopramide + desametasone per il controllo dell'emesi ritardata.

Tali modelli consentono di valutare la probabilità di emesi per ciascun soggetto in relazione ai più importanti fattori prognostici. Il loro uso permetterà quindi, per ciascuna combinazione di livelli di fattori prognostici, di stimare il numero dei soggetti che, tra quelli arruolati, soffriranno di emesi.

E' naturale che se l'agopuntura, in aggiunta alla terapia standard, esplica una sua efficacia, il numero di pazienti che soffriranno di emesi dovrà rivelarsi significativamente inferiore all'atteso.

Poiché si ritiene che l'agopuntura possa estrinsecare più frequentemente la sua maggiore efficacia nei confronti della nausea che del vomito e, poiché con la terapia standard la protezione completa dalla nausea acuta risulta di circa il 70%, potrà essere sostenuta l'introduzione dell'agopuntura nella pratica clinica, solo a condizione che la percentuale di protezione completa dalla nausea risulti con tale pratica almeno dell'80%.

Sotto tale assunzione, scegliendo un livello di significatività $\alpha = 0.05$ per un test unidirezionale, si è calcolato che saranno necessari 132 pazienti per raggiungere la significatività della differenza tra le frequenze osservate ed attese di pazienti protetti dalla nausea. La scelta del test unidirezionale è giustificata dal fatto che i pazienti in questa fase 2 riceveranno la profilassi antiemetica standard cui viene aggiunta l'agopuntura che, certamente, non potrà peggiorare i risultati ottenuti con la sola terapia standard.

Verrà inoltre condotta un'analisi multifattoriale mediante modelli logistici, volta ad individuare i sottocollettivi di pazienti che potrebbero beneficiare particolarmente di tale pratica terapeutica.

4. TEMPO DI INSORGENZA, ANDAMENTO DELL'INCIDENZA E DURATA DELL'EMESI

La nuova diary card dovrebbe consentire una maggiore precisione nella valutazione dell'emesi di cui eventualmente dovesse soffrire il paziente. Tuttavia, essendo sostanzialmente innovativa, la stessa dovrebbe essere valutata per validità, anche per

testare la compliance del paziente nella sua compilazione. A tale scopo si è deciso di eseguire tale operazione preliminarmente alla sperimentazione di fase 2. Lo scopo è di individuare gli eventuali settori più fastidiosi da compilare per il paziente e decidere, di conseguenza, la sua utilizzazione non solo nello studio programmato, ma anche in altri studi in cui si volesse aumentare la precisione nell'osservazione dell'emesi.

Si è deciso, quindi, di reclutare pazienti consecutivi sottoposti a chemioterapia (non necessariamente primi cicli) cui somministrare la diary card, che rispetto a quella che sarà utilizzata per lo studio sull'efficacia dell'agopuntura si differenzia semplicemente per l'assenza delle domande relative a tale aspetto. Il giorno di somministrazione della chemioterapia, i pazienti finora arruolati sono stati intervistati ed è stata compilata una scheda di adesione (allegato 2) riportante alcune notizie relative al paziente, l'eventuale accettazione o meno della compilazione e la motivazione dell'eventuale rifiuto. La diary card è stata riconsegnata all'operatore non prima di 4 giorni dalla somministrazione della chemioterapia. In tale occasione il paziente è stato nuovamente intervistato dall'operatore, utilizzando un questionario di verifica (allegato 2), così da fornire una prova di validità del contenuto della diary card.

Dai dati forniti dalla diary card potrebbero ottenersi informazioni su due argomenti, timing e durata dell'emesi, ancora oggetto di discussione tra gli esperti.

4.1 TIMING

Una teoria sostiene che l'insorgenza del vomito è bifasica, con un picco alla 18^a -20^a ora ed un secondo picco al giorno 2 dalla somministrazione della chemioterapia. Tale andamento, che potrebbe far pensare a due differenti meccanismi responsabili dell'emesi acuta e ritardata, non trova però riscontro nei dati di altri ricercatori.

4.2 DURATA DELL'EMESI

La durata dell'emesi è un parametro oggetto di particolare attenzione in quanto condiziona fortemente il disagio del paziente.

Tale variabile non è stata mai finora sufficientemente studiata, forse per motivi di semplicità di rilevazione dei dati.

Attualmente, come misura di entità dell'emesi, si considera, per il vomito, il numero di episodi e, per la nausea, l'entità massima.

Alcuni episodi di vomito, che possono arrecare poco disagio e contenuti in un breve periodo di tempo, possono costituire un grave disturbo e condensarsi nell'arco di un'intera giornata. Ma, soprattutto, una nausea di entità modesta, se può essere sopportata per un breve periodo di tempo, può diventare intollerabile quando persiste per più ore. Inoltre, dalla conoscenza della durata dei singoli periodi di nausea e della sua intensità può ricavarsi una misura, la "quantità di nausea", ottenuta dalla somma dei prodotti quantità × entità, che è noto come uno dei più sensibili indicatori di gravità del fenomeno.

4.3 VALIDAZIONE DELLA DIARY CARD

Ogni soggetto che accetti di partecipare allo studio per la validazione della diary card, si impegna a compilarla e a riconsegnarla all'operatore dopo quattro giorni dalla somministrazione della chemioterapia.

Al momento della riconsegna, il paziente viene intervistato, focalizzando il colloquio sull'intensità dell'emesi avuta e sui tempi in cui si è manifestata, cercando di ricollegare i ricordi a particolari momenti della giornata (pasti, sonno, ecc.).

Il confronto tra i risultati dell'intervista e quanto trascritto sulla diary card costituisce una prova di validità.

Il colloquio, inoltre, verte sul tempo che il soggetto ha impiegato a compilarla e sulle difficoltà incontrate, con lo scopo di individuare quali sezioni possono produrre dubbi di compilazione o possono arrecare particolare disturbo al paziente, onde semplificarle o abolirle, se è il caso.

Le conoscenze ultime della medicina clinica vengono acquisite solo mediante la ricerca clinica. Ogni nuova scoperta nelle scienze di base della medicina non ha alcuna ripercussione nella pratica clinica quotidiana fino a quando il prodotto che da essa deriva non ha prima dimostrato di essere efficace e tollerabile, anzi, più efficace e/o tollerabile delle terapie con cui venivano trattati i pazienti prima di tale innovazione.

Ma non tutti i risultati della ricerca clinica vengono immediatamente ed estensivamente recepiti dalla pratica clinica quotidiana. Spesso vi sono ritardi, così come, per molte e differenti ragioni, i risultati della ricerca clinica a volte vengono applicati solo ad alcuni pazienti. Ora vi sono ragioni oggettivamente valide, altre volte dipende da un inadeguato e/o intempestivo aggiornamento del clinico o, comunque, da consolidate abitudini prescrittive.

Il monitoraggio della pratica clinica diventa allora necessario, in quanto forti deviazioni delle prescrizioni dagli standard definiti dalla ricerca clinica comportano, di norma, uno spreco di risorse e, soprattutto, una diminuzione di efficacia. Certamente i programmi di Drug Utilization sono i mezzi migliori per condurre tale monitoraggio, anche perché dopo uno studio di Drug Utilization conclusosi con risultati insoddisfacenti possono essere tentati interventi (ad es. divulgazione di linee guida) la cui efficacia può essere valutata da uno studio successivo. Però, se gli studi di DU si rivelano insostituibili nell'analisi della prescrizione, possono talvolta essere inadeguati per la valutazione della risposta (effectiveness), in quanto un gruppo importante di soggetti in particolari condizioni potrebbe venire scarsamente rappresentato. È questo il caso dello studio di DU sulla profilassi dell'emesi indotta da chemioterapia. Il gruppo più interessato, quello dei pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena, è risultato assai poco rappresentato per cui le stime di efficacia, pur molto vicine a quelle ottenute nella ricerca clinica, non sono risultate così affidabili in quanto basate su poco più di cento pazienti. Allora fu intrapreso uno studio longitudinale prospettico mirato a valutare la risposta nei pazienti trattati con cisplatino.

A differenza degli studi di DU, gli studi longitudinali prospettici

- a) sono eseguiti in base ad un protocollo in cui figurano criteri di eleggibilità e di esclusione volutamente tenuti assai laschi allo scopo di avere misure di efficacia quanto più possibili vicine a quelle trovate nella pratica clinica (effectiveness);
- b) tengono costante il trattamento, per cui non è possibile verificare cosa accade quando la terapia viene mutata per tipo di farmaco, dose, modalità e setting di somministrazione.

In compenso gli studi longitudinali, proprio in quanto mirati ad uno specifico gruppo di pazienti, se sufficientemente numerosi, consentono anche l'analisi (o la verifica) dell'importanza dei fattori prognostici, cosa che proprio per le troppe varianti in gioco (e, quindi, per l'esiguità numerica dei sottocollettivi) gli studi di DU raramente consentono.

L'esperienza della medicina convenzionale riportata in una tesi in MTC non è del tutto casuale, ma voluta. L'intento, infatti, è quello di mettere in evidenza come la via da percorrere è alquanto ardua e non scevra di difficoltà. Il perché è comprensibile: se la medicina convenzionale, confortata da anni di sperimentazioni cliniche, ha bisogno di notevoli conferme per poter asserire l'efficacia di un intervento terapeutico, a maggior ragione le medicine alternative non possono basarsi solo sull'esperienza di un caso. Basti pensare a tutti gli studi clinici che sono già stati condotti (vedi cap. 6) sull'utilizzo delle terapie alternative. Infatti, la dimostrazione dell'efficacia di un trattamento terapeutico necessita di studi clinici e verifiche dell'applicabilità dei risultati alla pratica clinica.

Possiamo, quindi, concludere che l'aver permesso l'utilizzo dell'agopuntura negli

ambulatori delle ASL rappresenta un notevole passo avanti nell'inserimento di tale pratica nella routine medica.

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi dieci anni, sono stati fatti notevoli progressi nel trattamento farmacologico dell'emesi (nausea e vomito) indotta da chemioterapia.

L'introduzione degli antiserotonergici (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron) in combinazione con gli steroidi, ha permesso un miglior controllo di tali eventi avversi. Infatti, tali farmaci, usati da soli, danno una protezione dall'emesi acuta, cioè quella che insorge entro le 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia, nel 40-60 % dei pazienti, mentre in combinazione con gli steroidi (desametasone), proteggono il 70-90% dei pazienti.

Nonostante ciò, per alcuni sottogruppi di pazienti e per alcuni regimi chemioterapici, l'emesi, soprattutto per particolari aspetti del fenomeno (emesi ritardata), resta un problema critico.

Ulteriori sforzi nella ricerca di nuovi farmaci e di migliori modalità di trattamento nonché la valutazione di strategie terapeutiche alternative sono quindi fortemente auspicabili per cercare di raggiungere l'obiettivo principale ed ideale in questo campo: il controllo completo dell'emesi.

La medicina tradizionale cinese ha ottenuto discreti risultati nel controllo dell'emesi post-operatoria mediante agopuntura: utilizzo del punto 6 MC (Nei – Guan ritenuto, sia in Cina che in Europa, un interessante punto di trattamento e prevenzione del vomito) in associazione al 36 E (Zu San Li). E', quindi, opportuno verificare se tale pratica, in aggiunta al trattamento standard contro l'emesi indotta da chemioterapia, possa aumentarne l'efficacia. Alcuni studi al riguardo sono già stati pubblicati, ma, forse per l'insufficiente potenza, non sono risultati conclusivi.

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio multicentrico di fase 2 volto a verificare l'efficacia dell'agopuntura in aggiunta alla profilassi standard nel controllo dell'emesi indotta da alte dosi di cisplatino.

CENTRI PARTECIPANTI

L'AQUILA (Divisione di Oncologia Medica, Università degli Studi di L'Aquila)

PERUGIA (Divisione di Oncologia Medica, Policlinico Monteluce, Ospedale Regionale di Perugia)

ENDPOINT DELLO STUDIO

Sono endpoint primari la completa protezione dal vomito e la completa protezione dalla nausea.

Verranno, inoltre, valutati, come endpoint secondari, l'intensità dell'emesi, in particolare il numero degli episodi di vomito, nei soggetti che avranno vomito, l'intensità della nausea, nei soggetti che avranno sofferto di nausea almeno lieve.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Saranno arruolati pazienti consecutivi destinati a ricevere per la prima volta una dose giornaliera di cisplatino non inferiore a 50 mg /m². Tali pazienti verranno successivamente seguiti per altri due cicli di chemioterapia. I pazienti verranno inseriti nello studio in base ai seguenti criteri di eleggibilità ed esclusione:

Criteri di eleggibilità:

pazienti adulti destinati a ricevere, per la prima volta, chemioterapia a base di Cisplatino a dosi giornaliere $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ da solo o in combinazione con altri agenti chemioterapici.

Criteri di esclusione

- ⇒ età < 18 anni;
- ⇒ presenza di nausea e vomito o uso di antiemetici nelle 24 ore precedenti la chemioterapia con cisplatino;
- ⇒ severe patologie concomitanti oltre la neoplasia;
- ⇒ altre cause di vomito (ostruzione gastro-intestinale, metastasi del sistema nervoso centrale, ipercalcemia);
- ⇒ concomitante terapia con corticosteroidi (tranne quando somministrati come supplemento fisiologico) e benzodiazepine (tranne quando somministrate per sedazione notturna)
- ⇒ qualsiasi precedente radioterapia;
- ⇒ gravidanza;
- ⇒ pazienti con disfunzione epatica marcata (valori della funzionalità epatica 4 volte superiori al normale)
- ⇒ pazienti che non desiderano o sono impossibilitati ad aderire al protocollo.

Verranno osservati i prerequisiti standard per la somministrazione della chemioterapia (G.B. $\geq 4000/\mu\text{l}$, piastrine $\geq 120000/\mu\text{l}$, creatinina serica $\leq 1,5 \text{ mg}/\mu\text{l}$).

Lo studio verrà sottoposto all'approvazione del Comitato Etico e verrà richiesto a ciascun paziente il consenso informato.

TERAPIA ANTIEMETICA

Per prevenire l'emesi acuta (episodio di emesi nelle prime 24 ore dopo l'infusione di cisplatino) tutti i pazienti riceveranno 45 minuti prima della somministrazione di cisplatino 20 mg di desametasone in 50 ml di soluzione salina e.v. per 15 minuti seguiti da 8 mg di ondansetron in 50 ml di soluzione salina e.v. per 15 minuti. Circa 15 minuti dopo l'infusione di ondansetron inizierà l'infusione di cisplatino per 30 minuti. Per tutta la durata dell'infusione di cisplatino il paziente verrà sottoposto ad agopuntura posizionando, bilateralmente, gli aghi nei punti 6MC e 36E, con manipolazione ogni 15 minuti. A questa prima fase seguirà la sostituzione di tali aghi con quelli a permanenza da lasciare in sede per 4 giorni. I pazienti, in caso di emesi (nausea o vomito), saranno istruiti ad esercitare una leggera pressione sugli aghi fino alla scomparsa di tale sintomo.

La profilassi farmacologica dell'emesi ritardata prevede la somministrazione intramuscolare di desametasone (8 mg due volte/die nei giorni 2-3 e 4 mg due volte/die nel giorno 4) e metoclopramide (20 mg 4 volte/die nei giorni 2-4).

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

Nelle prime 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia, la valutazione dell'emesi verrà eseguita dal personale dell'ospedale per tutto il tempo possibile (l'intero giorno per i pazienti ricoverati e il periodo di permanenza per i pazienti ambulatoriali o per quelli ricoverati in day-hospital). La valutazione nei giorni successivi (e per i pazienti ambulatoriali anche nel tempo restante per il completamento del primo giorno), verrà effettuata dallo stesso paziente per mezzo di una diary card.

Quest'ultima, strutturata in modo tale da rilevare con precisione i tempi e la durata degli episodi di nausea e vomito, permetterà la valutazione dei tempi di insorgenza dell'emesi (timing), nonché della sua durata; al riguardo si fa presente che non sono mai state condotte indagini ad hoc sull'argomento e che i poco precisi dati pubblicati sono il sottoprodotto di ricerche aventi come ednpoint principale la protezione completa dall'emesi in acuto o in ritardato.

Un episodio di vomito viene definito come un singolo vomito o conato, o un numero

qualsiasi di conati o episodi di vomito, purché non intervallati da almeno un minuto l'uno dall'altro. L'assenza di conati e di episodi di vomito sarà definita come protezione completa dal vomito.

La nausea verrà registrata con una scala a 4 livelli:

0: nessuna nausea

1: nausea lieve (compatibile con le abituali attività)

2: nausea modesta (che impedisce lo svolgimento delle abituali attività)

3: nausea grave (che costringe a letto il paziente).

I pazienti verranno valutati in accordo al principio di intenzione a trattare. Verrà anche eseguita una valutazione di efficacia clinica dell'agopuntura considerando i soli soggetti che soddisfano pienamente i criteri di eleggibilità e di esclusione e quelli che hanno mantenuto l'ago a permanenza per i 4 giorni previsti.

ANALISI STATISTICA

Di recente sono stati costruiti modelli logistici per le previsioni dell'emesi (nausea e vomito, separatamente) nei pazienti che, trattati con alte dosi di cisplatino, ricevono per profilassi antiemetica la terapia standard: ondansetron + desametasone, per il controllo dell'emesi acuta, metoclopramide + desametasone per il controllo dell'emesi ritardata.

Tali modelli consentono di valutare la probabilità di emesi per ciascun soggetto in relazione ai più importanti fattori prognostici. Il loro uso permette quindi, per ciascuna combinazione di livelli di fattori prognostici, di stimare il numero dei soggetti che, tra quelli arruolati, soffriranno di emesi.

E' naturale che se l'agopuntura, in aggiunta alla terapia standard, esplica una sua efficacia, il numero di pazienti che soffriranno di emesi dovrà rivelarsi significativamente inferiore all'atteso.

Poiché si ritiene che l'agopuntura possa estrinsecare più frequentemente la sua maggiore efficacia nei confronti della nausea che del vomito, e poiché con la terapia standard la protezione completa dalla nausea acuta risulta di circa il 70%, potrà essere sostenuta l'introduzione dell'agopuntura nella pratica clinica solo a condizione che la percentuale di protezione completa dalla nausea risulti con tale pratica almeno dell'80%.

Sotto tale assunzione, scegliendo un livello di significatività $\alpha = 0.05$ per un test unidirezionale, si calcola che siano necessari 132 pazienti per raggiungere la significatività della differenza tra le frequenze osservate ed attese di pazienti protetti dalla nausea. Verrà inoltre condotta un'analisi multifattoriale mediante modelli logistici, volta ad individuare i sottocollettivi di pazienti che potrebbero beneficiare particolarmente di tale pratica terapeutica.

CONSENSO INFORMATO PER LA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO CLINICO "EFFICACIA DELL'AGOPUNTURA IN AGGIUNTA ALLA PROFILASSI STANDARD DELL'EMESI NEI PAZIENTI NEOPLASTICI TRATTATI CON CISPLATINO"

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

Gentile Signore/a,

la nausea ed il vomito sono i più comuni effetti collaterali della chemioterapia alla quale Lei sta per essere sottoposto/a.

Per quanto concerne la nausea ed il vomito che insorgono nelle prime ore dopo la somministrazione della chemioterapia (vomito acuto) abbiamo a disposizione trattamenti farmacologici piuttosto efficaci (80% circa dei pazienti sono protetti); ma questi disturbi possono perdurare per 5-6 giorni e, più raramente, anche fino al ciclo successivo di chemioterapia (vomito ritardato).

Sebbene il vomito ritardato non sia di solito così intenso come quello acuto, esso rappresenta ancora un problema importante e può contribuire allo scarso controllo del vomito acuto nonché, forse, allo sviluppo di nausea e vomito anticipatori (prima della somministrazione della chemioterapia) nei cicli successivi. Ciò può interferire negativamente con la qualità di vita dei pazienti inducendoli, a volte, ad interrompere un trattamento chemioterapico probabilmente efficace.

Nel suo caso, verrà usata la più potente combinazione di farmaci oggi disponibile in medicina, volta ad impedire che si manifestino tali disturbi, ma, malgrado ciò, Lei ha una probabilità di circa il 30% che o la sola nausea o il solo vomito o entrambi possano presentarsi, oggi o nei prossimi giorni. Da studi precedentemente condotti, vi sono fondate speranze che l'aggiunta dell'agopuntura alla terapia antiemetica standard possa ulteriormente far diminuire la sua probabilità di soffrire di nausea o vomito. Questo studio, a cui Le chiediamo di partecipare prevede, in aggiunta alla migliore terapia farmacologica per la prevenzione dell'emesi oggi disponibile, l'uso dell'agopuntura, per cui le verranno apposti durante la somministrazione della chemioterapia 4 aghi nei punti che, secondo la Medicina Tradizionale Cinese, sono quelli strategici per il controllo della nausea e del vomito. Tali aghi verranno sostituiti con minuscoli aghi a permanenza fissati con un cerotto che lei porterà per quattro giorni. Nel momento in cui Lei dovesse iniziare a sentire nausea o lo stimolo del vomito, potrà essere sufficiente esercitare una lieve pressione sopra il cerotto che fissa ciascuno dei 4 aghi permanenti per vedere molto probabilmente una diminuzione o la scomparsa del vomito.

Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico della nostra Regione.

SCOPO DELLO STUDIO

Provare l'efficacia dell'agopuntura in aggiunta alla profilassi antiemetica standard sul controllo dell'emesi indotta da chemioterapia.

DESCRIZIONE DELLO STUDIO

Questo è uno studio che prevede l'inclusione di 132 pazienti, reclutati in due centri oncologici (L'Aquila e Perugia), sottoposti per la prima volta a chemioterapia con farmaci altamente emetogeni.

Se Lei accetterà di partecipare allo studio riceverà nelle prime 24 ore il seguente trattamento:

45 minuti prima della chemioterapia: 20 mg di desametasone endovena in 50 ml soluzione salina infuso in 15 minuti;

30 minuti prima della chemioterapia: 8 mg di un antiserotoninergico endovena in 50 ml di

soluzione salina infuso in 15 minuti.

Inoltre dovrà assumere compresse di desametasone e di un antiserotoninergico come profilassi per l'emesi ritardata.

Infine, Le verranno apposti 4 aghi (due negli avambracci e due sulla gamba). Le verranno lasciati in situ fino al termine della chemioterapia.

Tali aghi verranno sostituiti con aghi a permanenza che Lei porterà per 4 giorni, dopo di che potrà toglierli.

Se Lei avesse più di due episodi di vomito nelle prime 24 ore è previsto un trattamento di salvataggio con un antiserotoninergico per via intramuscolare.

Seguirà inoltre una profilassi farmacologica che Le sarà assegnata dal suo medico curante contro l'emesi ritardata (quella che insorge dopo 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia).

Al ciclo successivo, dovrà riportare il diario per la valutazione delle risposte.

RISCHI ED EFFETTI COLLATERALI

I farmaci utilizzati sono da anni in commercio nel nostro paese e sono stati somministrati a migliaia di persone. L'antiserotoninergico dà effetti collaterali solo raramente, in particolare viene riferita da circa il 15% dei pazienti una lieve cefalea che si risolve con una compressa di tachipirina e più raramente (5% dei casi) stitichezza.

Anche il desametasone è ben tollerato, i pazienti riferiscono spesso rossore al volto e solo raramente si ha un aumento della glicemia e della pressione arteriosa.

Gli eventuali effetti collaterali da agopuntura sono rappresentati da un leggero sanguinamento, lieve dolore e lipotimia.

BENEFICI

Lo scopo dello studio è di verificare se l'aggiunta dell'agopuntura alla migliore profilassi farmacologica contro l'emesi possa ottenere un miglior controllo del vomito e della nausea, sia acuti che ritardati.

Quindi, Lei riceverà la migliore terapia oggi esistente per la prevenzione del vomito e della nausea.

PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO

La Sua partecipazione allo studio è del tutto volontaria; Lei può rifiutare di partecipare allo studio o ritirarsi in qualunque momento senza dare alcuna spiegazione e senza che questo pregiudichi in alcun modo i Suoi rapporti con il medico o la qualità delle cure che riceverà.

Il Suo medico potrà escluderla dallo studio qualora lo ritenga necessario per la Sua salute o per la corretta conduzione dello studio.

La Sua accettazione di partecipare allo studio non solleva da responsabilità il personale sanitario e lo sperimentatore a cui è affidato.

RISERVATEZZA DELLE INFORMAZIONI

Le chiediamo di poter disporre dei dati scientifici che emergeranno dalla ricerca per eventuali pubblicazioni o congressi, ferma restando l'assoluta riservatezza dei Suoi dati personali.

I Suoi dati clinici verranno usati solo in relazione alla ricerca clinica e non saranno usati per altro scopo o divulgati a terzi senza il Suo esplicito permesso.

Per qualunque altra informazione su questo studio Lei potrà contattare lo sperimentatore:

Dr. _____ Tel. _____

CONSENSO INFORMATO DEL PAZIENTE

Io sottoscritto: Cognome _____ Nome _____
Dichiaro di _____ essere _____ stato _____ informato _____ dal
Dott. _____ e di aver compreso le
spiegazioni sulla natura dello studio "Efficacia dell'agopuntura in aggiunta alla profilassi
standard dell'emesi nei pazienti neoplastici trattati con cisplatino" e di acconsentire a
partecipare alla sperimentazione.

DATA _____

Firma del paziente

Io sottoscritto:
Dott. Cognome _____ Nome _____
dichiaro di aver completamente informato il paziente della natura, dei rischi, dei benefici e
delle caratteristiche dello studio sopra menzionato.

DATA _____

Firma del medico

SCHEDA DI RILEVAZIONE

Pazienti trattati con alte dosi di cisplatino e sottoposti a profilassi antiemetica standard + agopuntura

Data di rilevazione

Codice paziente

Prime 5 lettere del cognome Ciclo n°

Centro

Profilassi emesi acuta	Farmaco	Dose	Via di somministrazione

Profilassi emesi ritardata	Farmaco	Dose	Via di somministrazione

Età

Sesso M F

Cinetosi Si No

Karnofsky
Performance Status ≤ 80 ≥ 90

Modalità di trattamento: Ambulatoriale Ricoverato

Pre-trattamento (con chemioterapici \neq dal cisplatino) Si No

Neoplasia	Ovaio	<input type="radio"/>
	Polmone	<input type="radio"/>
	Mammella	<input type="radio"/>
	Vescica	<input type="radio"/>
	Testa – collo	<input type="radio"/>
	Apparato gastroenterico	<input type="radio"/>
	Altro*	<input type="radio"/>

*specificare:

Alcol:	non uso	<input type="radio"/>
	< 7 Unità** settimanali	<input type="radio"/>
	1 – 4 Unità die	<input type="radio"/>
	> 4 Unità die	<input type="radio"/>

** N.B.: 1 Unità di alcol corrisponde ad 1 bicchiere di vino o 250 ml di birra o due bicchierini di superalcolici.

Superficie corporea

--	--	--	--

Chemioterapici associati: (in ordine alfabetico)	Nessuno	<input type="radio"/>
	Ciclofosfamide con dose < 600 mg/m ²	<input type="radio"/>
	Ciclofosfamide con dose > 600 mg/m ²	<input type="radio"/>
	Adriamicina (ADM)	<input type="radio"/>
	Epi-adriamicina (EPIADM)	<input type="radio"/>
	VP 16	<input type="radio"/>
	5-fluorouracile (5-FU)	<input type="radio"/>
	Bleomicina (BLEO)	<input type="radio"/>
	Vincristina (VCR)	<input type="radio"/>
	Mitomicina-C	<input type="radio"/>
	Gemcitabina	<input type="radio"/>
	Ifosfamide	<input type="radio"/>
	Vindesina	<input type="radio"/>
	Vinblastina	<input type="radio"/>
	Metotrexate	<input type="radio"/>
	Paclitaxel	<input type="radio"/>
Altro	<input type="radio"/>	
Specificare.....		
Specificare.....		

Schema chemioterapico: specificare.....

Dose totale di cisplatino (mg/m²)

Data di somministrazione del cisplatino

Ora di somministrazione del cisplatino

Farmaci concomitanti:	Nessuno	<input type="radio"/>
	Benzodiazepine*	<input type="radio"/>
	FANS	<input type="radio"/>
	Oppioidi	<input type="radio"/>
	Anti – H ₂	<input type="radio"/>
	Altro**	<input type="radio"/>

* solo per sedazione notturna

** specificare:

CODICE PAZIENTE

CICLO n° _____

PRIME 5 LETTERE DEL
COGNOME

--	--	--	--	--

Data di Somministrazione del Cisplatino _____

Ora di Somministrazione del Cisplatino _____

INFORMAZIONI UTILI PER LA COMPILAZIONE DEL DIARIO

Si prega di compilare il diario per 4 giorni a partire dal giorno in cui viene somministrata la chemioterapia..

Durante il periodo di permanenza in ospedale il diario verrà compilato dal personale sanitario. Per la restante parte del tempo la compilazione del diario verrà effettuata dal paziente stesso.

Si prega di notare che ogni singolo episodio di vomito o conato (sforzo) di vomito deve essere separato dal successivo da almeno un minuto. Quindi, nel caso in cui il periodo di vomito sia continuo, cioè non intervallato da almeno un minuto di tempo, dovrà essere considerato come un unico episodio.

E' importante specificare il momento di insorgenza sia dei disturbi relativi al vomito sia di quelli relativi alla nausea e la loro durata.

Si ringrazia per la cortese collaborazione.

Per ulteriori informazioni e chiarimenti si prega di telefonare al.....
.....

NAUSEA

Ha avuto nausea?

Si

No

Se sì, quando ha avuto il 1° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 2° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 3° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 4° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 5° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? (si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata)

Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Altri episodi (specificare orario di inizio, durata e intensità)

6° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
7° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
8° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
9° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
10° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
11° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
12° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
13° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
14° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
15° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
16° episodio: ora _____ durata _____ intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G

* L = lieve M = moderata G = grave

Ha usato altri farmaci (oltre a quelli che le sono stati prescritti in ospedale)? No Sì

Se sì, specificare quali:

Ha avuto bisogno di esercitare una pressione sugli aghi a permanenza per evitare nausea e/o vomito

No Sì

Se si, dopo tali manipolazioni ha ancora continuato ad avere nausea e/o vomito?

No Si

NAUSEA

Ha avuto nausea?

Si

No

Se sì, quando ha avuto il 1° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 2° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 3° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 4° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 5° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? (si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata)

Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Altri episodi (specificare orario di inizio, durata e intensità)

6° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
7° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
8° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
9° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
10° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
11° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
12° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
13° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
14° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
15° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
16° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G

* L = lieve M = moderata G = grave

Ha usato altri farmaci (oltre a quelli che le sono stati prescritti in ospedale)? No Sì

Se sì, specificare quali:

Ha avuto bisogno di esercitare una pressione sugli aghi a permanenza per evitare nausea e/o vomito

No Sì

Se si, dopo tali manipolazioni ha ancora continuato ad avere nausea e/o vomito?

No Si

NAUSEA

Ha avuto nausea?

Si

No

Se sì, quando ha avuto il 1° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)
(si prega di esprimere un giudizio

barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 2° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)
(si prega di esprimere un giudizio

barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 3° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)
(si prega di esprimere un giudizio

barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 4° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)
(si prega di esprimere un giudizio

barrando la casella appropriata) Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 5° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? (si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata)

Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Altri episodi (specificare orario di inizio, durata e intensità)

6° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
7° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
8° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
9° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
10° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
11° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
12° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
13° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
14° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
15° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
16° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G

* L = lieve M = moderata G = grave

Ha usato altri farmaci (oltre a quelli che le sono stati prescritti in ospedale)? No Sì

Se sì, specificare quali:

Ha avuto bisogno di esercitare una pressione sugli aghi a permanenza per evitare nausea e/o vomito

No Sì

Se si, dopo tali manipolazioni ha ancora continuato ad avere nausea e/o vomito?

No Si

NAUSEA

Ha avuto nausea?

Si

No

Se sì, quando ha avuto il 1° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)
(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata)

Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 2° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)
(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata)

Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 3° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)
(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata)

Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 4° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)
(si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata)

Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Se sì, quando ha avuto il 5° episodio di nausea? Data _____ Ora _____
Durata _____

Di che intensità è stata la massima nausea avvertita? (si prega di esprimere un giudizio barrando la casella appropriata)

Lieve (non interferisce con le normali attività quotidiane)

Moderata (interferisce con le normali attività quotidiane)

Grave (costretto a letto dalla nausea)

Altri episodi (specificare orario di inizio, durata e intensità)

6° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
7° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
8° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
9° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
10° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
11° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
12° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
13° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
14° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
15° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G
16° episodio:	ora _____	durata _____	intensità*	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> G

* L = lieve M = moderata G = grave

Ha usato altri farmaci (oltre a quelli che le sono stati prescritti in ospedale)? No Sì

Se sì, specificare quali:

Ha avuto bisogno di esercitare una pressione sugli aghi a permanenza per evitare nausea e/o vomito

No Sì

Se si, dopo tali manipolazioni ha ancora continuato ad avere nausea e/o vomito?

No Si

SCHEDA DI ADESIONE

N° progressivo

Prime 5 lettere del cognome Ciclo n°

Età

Sesso M F

Karnofsky
Performance Status ≤ 80 ≥ 90

Neoplasia

Ovaio	<input type="radio"/>
Polmone	<input type="radio"/>
Mammella	<input type="radio"/>
Vescica	<input type="radio"/>
Testa – collo	<input type="radio"/>
Apparato gastroenterico	<input type="radio"/>
Altro*	<input type="radio"/>

*specificare:

Stadio della malattia

NED (o alla diagnosi)	<input type="radio"/>
ML	<input type="radio"/>
MD	<input type="radio"/>

Tipo di chemioterapia
(almeno moderatamente emetizzante)

.....

.....

.....

.....

Ha accettato di compilare la diary card? Si No *

VOMITO

Ha avuto episodi di vomito e/o conati?

No

Si

Se si, può provare a ricordare in che giorno dalla chemioterapia e in quale periodo della giornata?

Lo stesso giorno della chemioterapia

Mattina
Prima di pranzo
Dopo pranzo
Pomeriggio
Sera
Prima cena
Dopo cena

il 2°giorno

Mattina
Prima di pranzo
Dopo pranzo
Pomeriggio
Sera
Prima cena
Dopo cena

il 3°giorno

Mattina
Prima di pranzo
Dopo pranzo
Pomeriggio
Sera
Prima cena
Dopo cena

il 4°giorno

Mattina
Prima di pranzo
Dopo pranzo
Pomeriggio
Sera
Prima cena
Dopo cena

NAUSEA

Ha avuto episodi di nausea?	No	Si
-----------------------------	----	----

Se si, può provare a ricordare in che giorno dalla chemioterapia e in quale periodo della giornata?	
---	--

<u>Lo stesso giorno della chemioterapia</u>	Mattina Prima di pranzo Dopo pranzo Pomeriggio Sera Prima cena Dopo cena
---	--

L'ha avuta continuamente?	No	Si
---------------------------	----	----

Se si, per quante ore all'incirca?
------------------------------------	-------

L'ha avuta a tratti?	No	Si
----------------------	----	----

Se si, riesce a ricordare all'incirca le durate, in tale giorno, dei singoli episodi di nausea?	1°..... 2°..... 3°..... 4°..... 5°..... 6°.....	7°..... 8°..... 9°..... 10°..... 11°..... 12°..... ..
---	--	---

<u>Il 2° giorno</u>	Mattina Prima di pranzo Dopo pranzo Pomeriggio Sera Prima cena Dopo cena
---------------------	--

L'ha avuta continuamente?	No	Si
---------------------------	----	----

Se si, per quante ore all'incirca?
------------------------------------	-------

L'ha avuta a tratti?	No	Si
Se si, riesce a ricordare all'incirca le durate, in tale giorno, dei singoli episodi di nausea?	1°..... 2°..... 3°..... 4°..... 5°..... 6°.....	7°..... 8°..... 9°..... 10°..... ..11°..... ..12°..... ..
<u>Il 3° giorno</u>	Mattina Prima di pranzo Dopo pranzo Pomeriggio Sera Prima cena Dopo cena	
L'ha avuta continuamente?	No	Si
Se si, per quante ore all'incirca?	
L'ha avuta a tratti?	No	Si
Se si, riesce a ricordare all'incirca le durate, in tale giorno, dei singoli episodi di nausea?	1°..... 2°..... 3°..... 4°..... 5°..... 6°.....	7°..... 8°..... 9°..... 10°..... ..11°..... ..12°..... ..
<u>Il 4° giorno</u>	Mattina Prima di pranzo Dopo pranzo Pomeriggio Sera Prima cena Dopo cena	
L'ha avuta continuamente?	No	Si

FAC-SIMILE DI CONSENSO INFORMATO A PRESTAZIONE SANITARIA DI AGOPUNTURA

Studio Medico Dr.....
Via.....
Tel.....

Dichiarazione di ricevuta informazione e CONSENSO a prestazione sanitaria di AGOPUNTURA

Sig/Sig.ra
Indirizzo.....

Con la presente scrittura vengono riportati i principali dati relativi allo stato di salute accertato a seguito di visita medica effettuata e si forniscono le informazioni atte ad acquisire, o meno, il consenso delle esecuzioni degli accertamenti diagnostici e/o dei trattamenti terapeutici ritenuti necessari e, comunque, già verbalmente illustrati

- ❖ Situazione obiettiva riscontrata nella visita:
.....
- ❖ Descrizione dell'intervento medico ritenuto necessario e possibile con la metodica non convenzionale:
.....
- ❖ Tecniche e/o materiali impiegati:
.....
- ❖ Benefici derivanti:
.....
- ❖ Rischi derivanti e possibile andamento terapeutico da segnalare:
.....
- ❖ Eventuali complicanze ed esiti:
.....

Comportamenti da seguire per eventuali complicazioni successive all'atto medico:

- ❖ Valutazioni del medico circa l'efficacia e tolleranza del metodo sopradescritto:
.....
- ❖ Interventi alternativi con la medicina tradizionale:
.....
- ❖ Altre informazioni relative anche alla compatibilità con altri trattamenti convenzionali precedenti o contestuali:
.....

Il sottoscritto/a..... dichiara di aver ricevuto le informazioni verbali e soprascritte relative al proprio stato di salute e di aver compreso termini e modalità dell'intervento diagnostico/terapeutico proposto dal medico, nonché delle conseguenti indicazioni fornite dal medesimo.

Sulla base di quanto sopra formula pertanto il proprio (1)..... all'effettuazione delle terapie illustrate ed indicate, con applicazione di quelle previste dalla Medicina non convenzionale.

(1) scrivere "consenso" o "diniego".

Citta, li

Firma del paziente
(o di chi ne fa legalmente le veci nei casi
espressamente previsti dalla legge o dal Codice di Deontologia)

Firma del Medico

BIBLIOGRAFIA

1. Ballatori E, di Orio F. La valutazione dell'efficacia di farmaci. *Induzioni*, 1993: 75-85.
2. S.O. n. 162 alla G.U. n. 191 del 18 agosto 1997.
3. Kreling DH, Mott DA. The cost effectiveness of drug utilisation review in an outpatient setting. *Pharmacoeconomics* 1993 Dec;4(6):414-436.
4. Blackburn JL. Impact of drug usage review on drug utilisation. *Pharmacoeconomics* 1993 Jan;3(1):14-21.
5. Chrischilles EA, Gondek K. Do practice guidelines augment drug utilisation review? *Pharmacoeconomics* 1997 Dec;12(6):648-666.
6. Koch GG, Davis SM, Anderson RL. Methodological advances and plans for improving regulatory success for confirmatory studies. *Stat Med* 1998;17(15-16):1675-1690.
7. Seynaeve C, de Mulder PHM, Verweij J, Gralla RJ. Controlling cancer chemotherapy-induced emesis. An update. *Pharm Weekbl [Sci]* 1991; 13:189-197.
8. Ballatori E, Roila F, Del Favero A. Methodology of Antiemetic Trials. In: Tonato M editor. *Antiemetics in the Supportive Care of Cancer Patients*. (Monographs/European School of oncology), 1996; 35-47.
9. Tonato M, Roila F, Del Favero A, Ballatori E. Methodology of trials with antiemetics. *Supp Care Cancer* 1996; 4:281-186.
10. Pater J, Slamet L, Zee B, Osoba D, Warr D, Rusthoven J. Inconsistency of prognostic factors for both chemotherapy-nausea and vomiting. *Supp Care Cancer* 1994; 2:161-166.
11. Tonato M, Roila F, Del Favero A. Methodology of antiemetics trials: a review. *Ann Oncol* 1991; 2:107-114.
12. Ballatori E, Roila F, De Angelis V, Ciccarese G, Palladini MA, Tonato M, Del Favero A, Herrstedt J, Dicato M, du Bois A, Hesketh P, Kris M, Gralla RJ. h P, Kris M, Gralla RJ. Clinical and methodological issues in antiemetic therapy: a worldwide survey of experts' opinion. *Supp Care Cancer* 1997; 5:269-273.
13. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron + dexamethasone versus metoclopramide + dexamethasone + diphenhydramine in prevention of cisplatin-induced emesis. *Lancet* 1992; 340:96-99.
14. Roila F, Tonato M, Ballatori E, Del Favero A. Comparative studies of various antiemetic regimens. *Support Care Cancer* 1996; 4:270-280.
15. Miller AD, Nonaka S, Jakus J. Brain areas essential or non-essential for emesis. *Brain Res* 1994; 647:255-264.

16. Koga T and Fukuda H. Neurons in the nucleus of the solitary tract mediating inputs from emetic vagal afferents and area postrema to the pattern generator for the emetic act in dogs. *Neurosci Res* 1992; 14:166-179.
17. Borison HL. Area postrema: Chemoreceptor in circumventricular organ of the medulla oblongata. *Prog Neurobiol* 1989; 32:351-390.
18. Scott R, Manikon MI, Andrews PLR. Action of cisplatin on the electrophysiological properties of cultured dorsal root ganglion neurones from neonatal rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994; 349:287-294.
19. Herrstedt J, Hyttel J, Pedersen J. Interaction of the anti-emetic metopimazine and anti-cancer agents with brain dopamine D₂, 5-hydroxytryptamine₃, histamine₁, muscarinic cholinergic and alpha-1 adrenergic receptors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33:53-56.
20. Carpenter DO, Briggs DB, Knox AP, Strominger N. Excitation of area postrema neurons by transmitters, peptides and cyclic nucleotides. *Neurophysiol* 1988; 59:358-369.
21. Isaacs B. The influence of head and body position on the emetic action of apomorphine in man. *Clin Science* 1957; 16:215-221.
22. Grundy DG and Scratcherd T. Sensory afferents from the gastrointestinal tract. In: Wood JD (ed) *Handbook of Physiology, Section 6, Vol 1, Part 1*. American Physiological Society, Bethesda, Maryland, USA 1989; 593-620.
23. Harwthorn J, Olster KJ, Andrews PLR. The role of the abdominal visceral innervation and 5-hydroxytryptamine-M receptors in vomiting induced by the cytotoxic drugs cyclophosphamide and cisplatin in the ferret. *Q J Exp Physiol* 1988; 73:7-21.
24. Sem-Jacobsen CW. *Depth Electrographic Stimulation of the Human Brain and Behaviour*. Thomas, Springfield, ILL 1968.
25. Fennegan FM and Puiggari MJ. Hypothalamic and amygdaloid influence on gastric motility in dogs. *J Neurosurg* 1966; 24:497-504.
26. Schwörer H, Racke K, Kilbinger H. Cisplatin increases the release of 5-hydroxytryptamine (5-HT) from the isolated vascularly perfused small intestine of the guinea pig: Involvement of 5-HT₃ receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991; 344:143-149.
27. Andrews PLR. 5-HT₃ receptor antagonists and antiemesis. In : King FC, Jones B and Sanger GJ (eds) *5-HT₃ Receptor Antagonists*. CRC Press, Boca Raton, USA 1994; 255-317.
28. Davidson HIM and Andrews PLR. Stimulation of gastrointestinal motility by cisplatin in the ferret: activation of an intrinsic cholinergic mechanism dissociated from emesis. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1993; 347:506-513.
29. Feldman M, Samson WK, O'Dorisio TM. Apomorphine-induced nausea in humans: release of vasopressin and pancreatic polypeptide. *Gastroenterology* 1988; 95:721-726.

30. Nussey SS, Hawthorn J, Page SR, Ang VTY, Jenkins JS. Response of plasma oxytocin and arginine vasopressin to nausea induced by apomorphine and ipecacuanha. *Clin Endocrinol* 1988; 28:297-304.
31. Hawthorn J, Andrews PLR, Ang VTY, Jenkins JS. Differential release of vasopressin and oxytocin in response to abdominal vagal afferent stimulation or apomorphine in the ferret. *Brain Research* 1988; 438:193-198.
32. Lang IM. Digestive tract motor correlates of nausea and vomiting. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68:242-253.
33. Leslie RA and Reynolds DJM. The area postrema and vomiting: how important is serotonin? In: Osborne NN (ed) *Current Aspects of the Neurosciences*. Macmillan, London 1991; 79-201.
34. Blackshaw LA and Grundy D. Effects of 5-hydroxytryptamine on discharge of vagal mucosal afferent fibres from the upper gastrointestinal tract of the ferret. *J Auton Nerv Syst* 1993; 45:41-50.
35. Andrews PLR and Davidson HIM. Activation of vagal afferent terminals by 5-hydroxytryptamine is mediated by the 5-HT receptor in the anaesthetized ferret. *J Physiol* 1990; 422:92P.
36. Endo T, Takahashi M, Minami M, Yoshioka M, Saito H, Pavez SH. Effect of anticancer drugs on enzyme activities and serotonin release from ileal tissue in ferrets. *Biogenic Amines* 1993; 9:479-489.
37. Barnes NM GeJ, Jones WG, Naylor RJ, Rudd JA. Cisplatin-induced emesis: preliminary results indicative of changes in plasma levels of 5-hydroxytryptamine. *Br J Cancer* 1990; 62:862-864.
38. Lee CR, Plosker G, McTavish D. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential as an antiemetic. *Drugs* 1993; 46: 925-943.
39. Yarher YE and McTavish D. Granisetron: an update of its therapeutic use in nausea and vomiting induced by antineoplastic therapy. *Drugs* 1994; 48:761-793.
40. Marknam A and Sorkin EM. Ondansetron: An update of its therapeutic use. *Drugs* 1993; 46/2:268.
41. Cubeddu LX. The role of serotonin in chemotherapy-induced emesis in cancer patients. In: Diaz-Rubio E and Martin M (eds) *Antiemetic Therapy: Current Status and Future Prospects*. Creaciones Elba SA, Madrid 1992; 39-56.
42. Rudd JA, Jordan CC, Naylor RJ. Profiles of emetic action of cisplatin in the ferret: a potential model of acute and delayed emesis. *Eur J Pharmacol* 1994; 262:R1-R2.
43. Rudd JA and Naylor RJ. Effects of 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists on models of acute and delayed emesis induced by cisplatin in the ferret. *Neuropharmacol* 1994; 33:1607-1608.
44. Grelot L, Milano S, Le Stunff H. Does serotonin play a role in the delayed phase of

- cisplatin-induced emesis? In: Reynolds DJM, Andrews PLR, Davis CJ (eds) *Serotonin and the Scientific Basis of Anti-Emetic Therapy*. Oxford Clinical Communications, Oxford 1995; 181-191.
45. Andrew PLR and Davis CJ. The mechanism of emesis induced by anti-cancer therapies. In Andrews PLR and Sanger GJ *Emesis in Anti-Cancer Therapy: Mechanism and Treatment*. Chapman & Hall, London 1993; 113-161.
 46. Bremer K, on behalf of the Granisetron Study Group. A single-blind study of the efficacy and safety of intravenous granisetron compared with alizapride plus dexamethasone in the prophylaxis and control of emesis in patients receiving 5-day cytostatic therapy. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1018-1022.
 47. The Granisetron Study Group. The antiemetic efficacy and safety of granisetron compared with metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving fractionated chemotherapy over 5 days. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119:555-559.
 48. Rath U, Upadhyaya BK, Arechavala E, et al. Role of ondansetron plus dexamethasone in fractionated chemotherapy. *Oncology* 1993; 50:168-172.
 49. Fox SM, Einhorn LH, Cox E, et al. Ondansetron vs ondansetron, dexamethasone and chlorpromazine in the prevention of nausea and vomiting associated with multiple-day cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:2391-2395.
 50. Singh L, Field MJ, Hughes J et al. The tachykinin NK1 receptor antagonist PD 154075 blocks paracisplatin-induced delayed emesis in the ferret. *Eur J Pharmacol* 1997; 321/2:209-216.
 51. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1999; 340:190-195.
 52. Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb RT et al. Randomized Phase II Study of the Neurokinin 1 Receptor Antagonist CJ-11, 974 in the Control of Cisplatin-Induced Emesis. *J Clin Oncol* 1999; 17(1):338-343.
 53. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998; 9(8):811-819.
 54. Ballatori E, Roila F, Del Favero A. Prevention of Cisplatin-Induced Emesis by a Neurokinin-1-receptor Antagonist. *N Engl J Med* 1999; 340:1926-1928.
 55. Ballatori E. Modelli logistici nell'analisi di dati binari con misure ripetute. *Atti del 2° Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Statistica Medica e Programmazione Socio Sanitaria*. Pavia, 26-28 Ott. 1989; 271-278.
 56. Del Favero A, Roila F, Basurto C, et al. Assessment of nausea. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 38:115-120.
 57. Chevallier B, on behalf of the Granisetron Study Group. The control of acute cisplatin-induced emesis. A comparative study of granisetron and a combination regimen of high-dose metoclopramide and dexamethasone. *Br J Cancer* 1993; 68:176-180.

58. Soukop M, on behalf of the Granisetron Study Group. A dose-finding study of granisetron, a novel antiemetic, in patients receiving high-dose cisplatin. *Support Care Cancer* 1994; 2:177-183.
59. Roila F, Tonato M, Cognetti F, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 1991; 9:675-678.
60. Smyth F, Coleman RE, Nicholson M, et al. Does dexamethasone enhance control of acute cisplatin induced emesis by ondansetron? *Br Med J* 1991; 303:1423-426.
61. Hesketh P, Harvey WH, Harker WG, et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with intravenous dexamethasone in the prevention of high-dose cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1994; 12:596-600.
62. Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995; 322:1-5.
63. Italian Group for Antiemetic Research. Differences in persistence of two antiemetic regimens on acute emesis during cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:2396-2404.
64. Gandara DR, Roila F, Warr D et al. Consensus proposal for 5HT₃ antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. *Support Care Cancer* 1998; 6(3):237-243.
65. Italian Group for Antiemetic Research. Double – blind, dose – finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin – induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2937-2942.
66. Kris MG, Roila F, De Mulder PH, Marty M. Delayed emesis following anticancer chemotherapy. *Support Care cancer* 1998; 6(3): 228-232.
67. De Mulder PH, Roila F, Kris MG, Marty MM. Consensus regarding multiple day and rescue antiemetic therapy. *Support Care Cancer* 1998; 6(3): 248-252.
68. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ et al. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT₃ antiemetics. *Support Care Cancer* 1998; 6 (3):244-247.
69. Italian Group for Antiemetic Research. Transferability to clinical practice of the results of controlled clinical trials: The case of antiemetic prophylactic treatment for cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 1998; 9:759-765.
70. Italian Group for Antiemetic Research. Are the Results Obtained in Randomized Clinical Trials on Antiemetics Sufficiently Reproducible in Clinical Practice?. *Am J Clin Oncol*; 2000; 23(3): 276-272.
71. Jallut OB. What can be done against unproven methods in cancer therapy. The Swiss experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; (116, Suppl, Part II):S950.
72. Kjaer M. Unproven methods in cancer therapy in Denmark and Scandinavia. *J Cancer*

Res Clin Oncol 1990; (116, Suppl, Part II):S949.

73. Jungi WF. Alternative medicine (AM) in the German-speaking countries in Europe. J Cancer Res Clin Oncol 1990; (116, Suppl, Part II):S949.
74. Smith DB, Newlands ES, Rustin GJS, et al. Comparison of ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. Lancet 1991; 338:487-490.
75. Redd WH and Andrykowski MA. Behavioral intervention in cancer treatment: controlling aversion reactions to chemotherapy. J Consult Clin Psychol 1982; 50:1018-1029.
76. Cotanch PH. Relaxation techniques as antiemetic therapy. In: Laszlo J (ed) Antiemetic and Cancer Chemotherapy. Williams & Wilkins, Baltimore/London 1983; pp164-176.
77. Pratt A, Lazar RM, Penman D, Holland JC. Psychological parameters of chemotherapy-induced conditioned nausea and vomiting: a review. Cancer Nurs 1984; (Dec):483-490.
78. Morrow GR and Dobkin PL. Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment: prevalence, etiology and behavioral interventions. Clin Psychol Rev 1988; 8:517-556.
79. Carey MP and Burish TG. Etiology and treatment of the psychological side effects associated with cancer chemotherapy: a critical review and discussion. Psychol Bulletin 1988; 104:307-325.
80. Redd WH, Silberfarb PM, Andersen BL, et al. Physiologic and psychobehavioral research in oncology. Cancer 1991; 67:813-822.
81. Trijsburg RW and Van Knippenberg FCE. Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review. Psychosomatic Medicine. 1992; 54:489-517.
82. Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, Abeloff MD. Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF), adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Cancer Treat Rep 1982; 66:1601-1604.
83. Morrow GR. Prevalence and correlates of anticipatory nausea and vomiting during chemotherapy. JNCI 1982; 68:585-588.
84. Cohen RE, Blanchard EB, Ruckdeschel JC, Smolen RC. Prevalence and correlates of posttreatment and anticipatory nausea and vomiting in cancer chemotherapy. J Psychosomatic Res 1986; 30:643-654.
85. Fetting JH, Wilcox PM, Iwata BA, et al. Anticipatory nausea and vomiting in an ambulatory medical oncology population. Cancer Treat Res 1983; 67:1093-1098.
86. Leventhal H, Easterling DV, Nerenz DR, Love RR. The role of motion sickness in predicting anticipatory nausea. J Behav Med 1988; 11:117-130.
87. Morrow GR. Susceptibility to motion sickness and the development of anticipatory nausea and vomiting in cancer patients. Cancer Cancer Treat Res 1984; 68:99-100.
88. Andrykowski MA and Redd WH. Development of anticipatory nausea: a prospective

analysis. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53:447-454.

89. Bovbjerg DH, Redd WH, Jacobson PB, et al. An experimental analysis of classically conditioned nausea during cancer chemotherapy. *Psychosomatic Med* 1992; 54:623-637.
90. Burish TG and Carey MP. Conditioned aversive responses in cancer chemotherapy patients: theoretical and developmental analysis. *J Consult Clin Psychol* 1986; 54:593-600.
91. Dahlquist LM, Gil KM, Armstrong FD, Ginsberg FD, Jones B. Behavioral management of children's distress during chemotherapy. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1985; 16:325-329.
92. Burish TG, Shartner CD, Lyles JN. Effectiveness of multiple-site EMG biofeedback and relaxation in reducing the aversiveness of cancer chemotherapy. *Biodeedback and Selfregulation* 1981; 6:523-535.
93. Burish TG and Lyles JN. Effectiveness of relaxation training in reducing the aversiveness of chemotherapy in the treatment of cancer. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1979; 10:357-361.
94. Dempster CR, Balson P, Whalen BT. Supportive hypnotherapy during the radical treatment of malignancies. *Int J Clin Exp Hypnosis* 1976; 24:1-9.
95. LaClave LJ and Blix S. Hypnosis in the management of symptoms in a young girl with malignant astrocytoma: a challenge to the therapist. *Int J Clin Exp Hypnosis* 1989; 37:6-14.
96. Kaye JM. Use of hypnosis in the treatment of cancer patients. *J Psychosoc Oncology* 1987; 5:11-22.
97. Booraem CD, Flowers JV, Gumbiner J. Combined Medical and psychological treatment of post chemotherapy nausea and vomiting: a case study. *Psychological Rep* 1989; 65:187-193.
98. Greene PG and Seime RJ. Stimulus control of anticipatory nausea in cancer chemotherapy. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1987; 18:61-64.
99. Olness K. Imagery (self-hypnosis) as adjunct therapy in childhood cancer. *Am J Pediatric Hematology/Oncology* 1981; 3:313-321.
100. Hockenberry MJ and Cotanch PH. Hypnosis as adjuvant antiemetic therapy in childhood cancer. *Nurs Clin North Am* 1985; 20:105-107.
101. Zeltzer L, Kellerman J, Ellenberg L, Dash J. Hypnosis for reduction of vomiting associated with chemotherapy and disease in adolescents with cancer. *J Adolescent Health Care* 1983; 4:77-84.
102. LeBaron S and Zeltzer L. Behavioral intervention for reducing chemotherapy-related nausea and vomiting in adolescents with cancer. *J Adolescent Health Care* 1984; 5:178-182.
103. Zeltzer L, LeBaron S, Zeltzer PM. The effectiveness of behavioral intervention for

reduction of nausea and vomiting in children and adolescents receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 1984; 2:683-690.

104. Zeltzer L, Dolgin MJ, LeBaron S, LeBaron C. A randomized, controlled study of behavioral intervention for chemotherapy distress in children with cancer. *Pediatrics* 1991; 88:34-42.
105. Burish TG, Lyles JN. Effectiveness of relaxation training in reducing adverse reactions to cancer chemotherapy. *J Behav Med* 1981; 4:65-78.
106. Lyles JN, Burish TG, Krozely MG, Oldhman RK. Efficacy of relaxation training and guided imagery in reducing the aversiveness of cancer chemotherapy. *J Consult Clin Psychology* 1982; 50:509-524.
107. Burish TG, Carey MP, Krozely MG, Greco FA. Conditioned side effects induced by cancer chemotherapy: prevention through behavioral treatment. *J Consult Clin Psychology* 1987; 55:42-48.
108. Carey MP and Burish TG. Providing relaxation training to cancer chemotherapy patients: a comparison of three delivery techniques. *J Consult Clin Psychology* 1987; 55:732-737.
109. Wolpe J. *The Practice of Behavior Therapy* (3rd ed.). Pergamon Press, Oxford 1983.
110. Reesal RT, Bajramovic H, Mai F. Anticipatory nausea and vomiting: a form of chemotherapy phobia? *Can J Psychiatric* 1990; 35:80-82.
111. Hailey BJ and White JB. Systematic desensitization for anticipatory nausea associated with chemotherapy. *Psychosomatic* 1983; 24:289-291.
112. Hoffman ML. Hypnotic desensitization for the management of anticipatory emesis in chemotherapy. *Am J Clin Hypnosis* 1982-1983; 25:173-176.
113. Morrow GR and Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1982; 307:1476-1480.
114. Morrow GR. Effect of the cognitive hierarchy in the systematic desensitization treatment of anticipatory nausea in cancer patients: a component comparison with relaxation only, counseling, and no treatment. *Cogn Ther Res* 1986; 10:421-446.
115. Shartner CD, Burish TG, Carey MP. Effectiveness of biofeedback with progressive muscle relaxation training in reducing the aversiveness of cancer chemotherapy: a preliminary report. *Jap J Biofeedback Res* 1985; 12:33-40.
116. Nerenz DR, Leventhal H, Easterling DV, Love RR. Anxiety and taste as predictors of anticipatory nausea in cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4:224-233.
117. Frank JM. The effects of music therapy and guided visual imagery on chemotherapy induced nausea and vomiting. *Oncology Nursing Forum* 1985; 12:47-52.
118. Porchet-Munro S. Music therapy in support of cancer patients. In: Senn HJ, Glaus A, Schmid L (eds) *Recent Results in Cancer Research: Supportive Care in Cancer Patients*. Springer-Verlag; Berlin 1988; pp 289-294.

- 119.Kolko DJ and Rickard-Figueroa JL. Effects of video games on the adverse corallaries of chemotherapy in pediatric oncology patients: a single-case analysis. *J Consult Clin Psychology* 1985; 53:223-228.
- 120.Redd WH, Jacobsen PB, Die-trill M, et al. Cognitive/attentional distraction in the control of conditioned nausea in pediatric cancer patients receiving chemotherapy. *J Consult Clin Psychology* 1987; 55:391-395.
- 121.Scott DW, Donahue DC, Mastrovito RC, Hakes TB. Comparative trial of clinical relaxation and an antiemetic drug regimen in reducing chemotherapy-related nausea and vomiting. *Cancer Nurs* 1986; 9:178-187.
- 122.Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlok FE, Calkins DR, delbanco TL. Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and pattern of use. *N Engl J Med* 1993; 328:246-252.
- 123.Anderson WH, O'Connor BB, Mac Gregor RR, Schwartz JS. Patient use and assessment of conventional and alternative therapies for HIV infection and AIDS. *AIDS* 1996; 7:561-564.
- 124.Cassileth BR and Chapman CC. Alternative and complementary cancer therapies. *Cancer* 1996; 77:1026-1034.
- 125.Morant R, Jungi WF, Koehli C, Senn HJ. Why do cancer patients use alternative medicine? *Schweiz Med Wochenschr (Switzerland)* 1991; 121:1029-1034.
- 126.Blinov NN, Komiakov IP, Chulkova VA, Priputin AS, Konstantinova MM, Dunaevskii IV, Zabezhinskii MA, Belokhvostova AT. Comphrensive palliative therapy-ways of improving the quality of life for cancer patients. *Vopr Onkol* 1997; 43(1):67-71.
- 127.Li QS, Cao SH, Xie GM, Gau YH, Ma HJ, Lu JZ, Zhang ZH. Combined traditional Chinese medicine and Western medicine. Relieving effects of Chinese herbs, ear-acupuncture and epidural morphine on postoperative pain in liver cancer. *Chin Med J* 1994; 107(4):289-294.
- 128.Brulle-Fernand S. Traitment de la douleur chronique cancereuse sequellaire. Apport de l'acupuncture , de l'auriculotherapie et de la mesotherapie. *Soins* 1993, 568:39-40.
- 129.Charlton JE. Cancer pain management. *Cah Anesthesiol* 1993; 41(6):621-624.
- 130.Omura Y, Losco BM, Omura AK, Takeshige C, Hisamitsu T, Shimotsuura Y, Yamamoto S, Ishikawa H, Muteki T, Nakajima H, et al. Common factors contributing to intractable pain and medical problems with insufficient drugs uptake in areas to be treated, and their pathogenesis and treatment: Part I. Combined use of medication with acupuncture, (+) Qi gong energy-stored material, soft laser or electrical stimulation. *Acupunct Electrother Res* 1992; 17(2):107-148.
- 131.Grond S and Zech D. Current strategies in the treatment of tumor pain. *Med Klin* 1992; 87(4):198-206.
- 132.Yuan J and Zhon R. Effect of acupuncture on T-lymphocyte and its subsets from the peripheral blood of patients with malignant neoplasm. *Chen Tzu Yen Chiu (China)* 1993; 18(3):174-177.

133. Wu B, Zhou RX, Zhou MS. Effect of acupuncture on immunomodulation in patients with malignant tumors. *Chung Kuo Chung I Hsi Chieh Ho Tsa Chih*. 1996; 16(3):139-141.
134. Liu LJ, Guo CJ, Jiao XM. Effect of acupuncture on immunologic function and histopathology of transplanted mammary cancer in mice. *Chung Kuo Chung I Hsi Chieh Ho Tsa Chih*. 1995; 15(10):615-617.
135. Wu B. Effect of acupuncture on the regulation of cell-mediated immunity in the patients with malignant tumors. *Chen Tzu Yen Chiu*. 1995; 20(3):67-71.
136. Wu B, Zhou RX, Zhou MS. Effect of acupuncture on interleukin-2 level and NK cell immunoactivity of peripheral blood of malignant tumor patients. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*. 1994; 14(9):537-539.
137. Lewith GT and Lewith NR. *Modern Chinese Acupuncture*. Thorsons Publishers Ltd, Wellingborough 1980.
138. Lewith GT and Machin D. On the evaluation of the clinical effects of acupuncture. *Pain* 1983; 16:111-127.
139. Dundee JW, Chestnutt WN, Ghaly RG, Lynas AGA. Traditional Chinese acupuncture: a potentially useful antiemetic? *Br Med J* 1986; 293: 583-584.
140. Dundee JW, Yang J, McMillan C. Non-invasive stimulation of the P6 (Nei-guan) antiemetic acupuncture point in cancer chemotherapy. *J Res Soc Med* 1991; 84 (4):210-212.
141. Dundee JW, Yang J. Prolongation of the antiemetic action of P6 acupuncture by acupressure in patients having cancer chemotherapy. *J Res Soc Med* 1990; 83(6): 360-362.
142. Dundee JW. Belfast experience with P6 acupuncture antiemesis. *Ulster Med J* 1990; 59(1): 63-70.
143. Jang Jzhao R, Yuan J, Chen G, Zhang L, Yu M, Lu A, Zhang Z. The experimental study of prevention and treatment of the side-effects of chemotherapy with acupuncture (comparison among the effect of acupuncture at different acupoint). *Chen Tzu Yen Chiu* 1994; 19(1): 75-78
144. Chestnutt WN and Dundee JW. Acupuncture for relief of meptanzol-induced vomiting. *Br J Anaesth* 1985; 57:825P-826P.
145. Fry ENS. Acupressure and postoperative vomiting. *Anaesthesia* 1986; 41:661-662.
146. Weightman WM, Zacharias M, Herbison P. Traditional Chinese acupuncture as an antiemetic. *Br Med J* 1987; 295:1379-1380.
147. Dundee JW and Milligan KR. Acupuncture as an antiemetic. *Br Med J* 1988; 296:135.
148. Fassoulaki A, Papilas K, Sarantopoulos C, Zotou M. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces the incidence of vomiting after hysterectomy. *Anesth Analg* 1993; 76:1012-1014.

149. Dundee JW, Ghaly RG, Fitzpatrick KTJ. Randomized comparison of the antiemetic effects of metoclopramide and electroacupuncture in cancer chemotherapy. *Br J Pharmacol* 1988; 25:678P-679P.
150. Moertel CG and Reitemeier RJ. Controlled clinical studies of orally administered antiemetic drugs. *Gastroenterology* 1969; 57:262-268.
151. Morran C, Smith DC, Anderson DA, McArdle CS. Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: a prospective randomised trial of antiemetics. *Br Med J* 1979; 1:1323-1324.
152. Dundee JW, Ghaly RH, Fitzpatrick KTJ, Abram WP, Lynch GA. Acupuncture prophylaxis of cancer chemotherapy-induced sickness. *J Roy Soc Med* 1989; 82:268-271.
153. Dundee JW, Ghaly RG, Fitzpatrick KTJ, Lynch GA, Abram WP. Acupuncture to prevent cisplatin-associated vomiting. *Lancet* 1987; 1:1083.
154. Dundee JW and Jang J. Prolongation of the antiemetic action of P6 acupuncture by acupressure in patients having cancer chemotherapy. *J Roy Soc Med* 1990; 83:360-362.
155. Aglietti L, Roila F, Tonato M, Basurto C, Bracarda S, Picciafuoco M, Ballatori E, Del Favero A. A pilot study of metoclopramide, dexamethasone, diphenhydramine and acupuncture in women treated with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26 (3): 239-240.
156. Saller R, Hellenbrecht D, Bühring M, Hess H. Enhancement of the antiemetic action of metoclopramide against cisplatin-induced emesis by transdermal electrical nerve stimulation. *J Clin Pharmacol* 1986; 26:115-119.