

PROFILASSI DEL VOMITO NEI PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA NON HODGKIN TRATTATI CON IL PROTOCOLLO PROMECE-CYTABOM. RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO CLINICO CONTROLLATO

R. Sabbatini, M. Federico, *L. Baldini, *MT. Maiolo, V. Silingardi.

Divisione di Oncologia Medica, Università di Modena. * Istituto delle Scienze Mediche, Università di Milano.

La nausea ed il vomito rappresentano alcuni degli effetti collaterali più frequenti associati all'uso dei farmaci citostatici (1-3). In alcuni casi l'intensità di questi fenomeni può essere tale da limitare il prosieguo della terapia antineoplastica. In particolare l'associazione Citarabina, Methotrexate, Vincristina e Bleomicina (VIII giorno dello schema polichemioterapico ProMECE-CytaBOM) è caratterizzata dalla comparsa, in una significativa percentuale di casi, da nausea e vomito. Il farmaco attualmente più usato nella profilassi del vomito è la Metoclopramide (MTC) (5-8) che, soprattutto se impiegato ad alte dosi, è però caratterizzato dalla comparsa di una discreta percentuale di effetti collaterali: reazioni extrapiramidali acute (10-15% dei pazienti), acatisia, sedazione (50% dei pazienti), diarrea. Recentemente è stato proposto l'uso degli antagonisti della 5-idrossitriptamina, che sembrano provvisti di una elevata efficacia, ma il cui impiego in molte strutture è limitato dal loro elevato costo. Altro farmaco dotato di una elevata attività antiemetica associata ad una scarsa tossicità è la Levosulpiride (LS). Questo isomero della Sulpiride (farmaco che ad una attività antidopaminergica centrale associa un'azione a livello periferico diretta sull'apparato gastroenterico) si è già dimostrato efficace nella prevenzione dell'emesi e della nausea indotti da trattamenti citostatici comprendenti il Cisplatino e l'Adriamicina (9). Per cercare di prevenire la comparsa di vomito nei pazienti affetti da linfoma in trattamento con lo schema ProMECE-CytaBOM abbiamo messo a punto due regimi antiemetici: il **CSPP** (Clordimetildiazepam, levoSulpiride, Prometazina, Proclorperazina) ed il **CMPP** (Clordimetildiazepam, Metoclopramide, Prometazina, Proclorperazina). Nel presente lavoro riportiamo i risultati di uno studio randomizzato realizzato per valutare l'efficacia dei due schemi CSPP e CMPP nella prevenzione del vomito e della nausea nei pazienti sottoposti a trattamento citostatico secondo lo schema ProMECE-CytaBOM.

MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati arruolati 20 pazienti (8 maschi e 12 femmine) tutti affetti da Linfoma non Hodgkin, accertato istologicamente. Tutti i pazienti sono stati trattati secondo lo schema ProMECE-CytaBOM che prevede in I giornata la somministrazione di ciclofosfamide (650 mg/mq ev), epidossorubicina (30 mg/mq ev), etoposide (120 mg/mq ev) e in VIII giornata citosina arabinoside (300 mg/mq ev), bleomicina (5 mg/mq), vincristina (2 mg ev), methotrexate (120 mg/mq ev). Dal primo al quattordicesimo giorno è stato somministrato prednisone (60 mg/mq per os). Nessun paziente era stato sottoposto in precedenza a terapia citostatica. I pazienti al momento dell'ingresso nello studio dovevano presentare un Performance status 0-2 (ECOG). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere durante i primi due cicli uno dei due seguenti regimi antiemetici: **schema CSPP** I giorno: levosulpiride, 0,5 mg/kg ev, 30 minuti prima dell'inizio della CT e 30 minuti dopo il termine, in infusione di almeno 15 minuti; proclorperazina, 10 mg per via rettale, 30 minuti prima dell'inizio della CT; VIII giorno: clordimetildiazepam, 1 mg per os, 45 minuti prima dell'inizio della CT; levosulpiride, 1 mg/kg ev, 30 minuti prima dell'inizio della CT e 30 minuti dopo il termine, in infusione di almeno 15 minuti; prometazina, 50 mg im, 45 minuti prima dell'inizio della CT; proclorperazina, 10 mg per via rettale, 30 minuti prima dell'inizio della CT; **schema CMPP** I giorno: metoclopramide, 0,5 mg/kg ev, 30 minuti prima della CT e 30 minuti dopo il termine, in infusione di almeno 15 minuti; proclorperazina, 10 mg per via rettale, 30 minuti prima della CT; VIII giorno: clordimetildiazepam, 1 mg per os, 45 minuti prima della CT; metoclopramide, 1,0 mg/kg, 30 minuti prima della CT e 30 minuti dopo il termine, in infusione di almeno 15 minuti; prometazina, 50 mg im, 45 minuti prima della CT; proclorperazina, 10 mg per via rettale, 30 minuti prima della CT. Dopo due cicli di chemioterapia tutti i pazienti venivano crossati verso l'altro schema antiemetico per ulteriori due cicli. Nelle 8 ore successive alla somministrazione della terapia citostatica non è stata consentita l'assunzione di cibo ma solo di liquidi. La valutazione dell'efficacia antiemetica dei due regimi e degli effetti collaterali è stata effettuata dal personale del reparto attraverso un colloquio con il paziente allo scadere del periodo di 24 ore successive alla somministrazione dei chemioterapici. È stato considerato come episodio di vomito non solo l'emissione di liquido ma anche il conato. La risposta alla terapia antiemetica è stata definita come segue: Protezione completa (PC), nessun episodio di vomito; Protezione parziale (PP), fino a tre episodi di vomito; Nessuna protezione (NP) se gli episodi di vomito sono stati più di tre. L'intensità della nausea è stata rilevata tramite un analogo visivo lineare con scala 0-100 ed è stata classificata come assente (0), lieve (1-30), moderata (31-50), grave (51-100).

RISULTATI

Dei 20 pazienti arruolati 3 sono tuttora in corso di trattamento e non sono stati considerati in questa analisi. Complessivamente sono state valutate 113 somministrazioni di terapia antiemetica (55 CSPP e 58 CMPP). Undici pazienti hanno completato i 4 cicli di trattamento antiemetico previsto dal protocollo. Cinque pazienti hanno eseguito meno di 4 cicli in seguito alla sospensione della terapia citostatica (in 4 casi per la comparsa di gravi episodi infettivi ed in un caso per progressione di malattia).

In un paziente e' stato necessario sospendere il trattamento per la comparsa di gravi effetti collaterali in seguito alla somministrazione del regime antiemetico. Nella tabella I è riportata l'efficacia dei due regimi antiemetici. Protezione antiemetica dopo il I giorno di chemioterapia (CT) di ogni ciclo: nei pazienti trattati con il regime CSPP si sono ottenute 27/28 (96.4%) PC e 1/28 (3.6%) NP. Nei pazienti trattati con il regime CMPP si sono ottenute 27/30 (90.0%) PC e 3/30 (10.0%) PP. Protezione antiemetica dopo l'VIII giorno di CT di ogni ciclo: nei pazienti trattati con lo schema CSPP si sono registrate 23/27 (85.2%) PC, 4/27 (14.8%) PP. Nei pazienti invece trattati con lo schema CMPP si sono registrate 23/28 (82.1%) PC, 2/28 (7.1%) PP e 3/28 (10.8%) NP. Protezione dalla nausea dopo il I giorno di CT di ogni ciclo: nei pazienti trattati con il regime CSPP è comparsa nausea di grado lieve in 5/28 (17.9%) somministrazioni, grave in 1/28 (3.5%). Nei pazienti trattati con il regime CMPP la nausea è stata lieve in 5/30 (16.6%) somministrazioni, moderata in 2/30 (6.6%). Protezione dalla nausea dopo l'VIII giorno di CT di ogni ciclo: nei pazienti trattati con lo schema CSPP è comparsa nausea lieve in 4/27 (14.8%) somministrazioni, grave in 1/27 (3.7%). Nei pazienti invece trattati con il regime CMPP la nausea è stata lieve in 8/28 (28.6%) somministrazioni, moderata in 1/28 (3.5%). Dopo il I giorno di chemioterapia e' stata osservata una protezione completa sia dalla nausea che dal vomito con lo schema CSPP nel 78.6% (22/28) delle somministrazioni e con il regime CSPP nel 76.7% (23/30). In occasione della chemioterapia dell'VIII giorno una protezione completa e' stata registrata con lo schema CSPP nel 74.1% (20/27) delle somministrazioni e con il regime CMPP nel 64.3% (18/28). Nei pazienti che hanno eseguito piu' di due cicli di chemioterapia e che quindi sono stati crossati al trattamento antiemetico alternativo non si sono osservate modificazioni del grado di risposta ne' nei pazienti che sono passati dal CSPP al CMPP ne' in quelli che dopo i primi due cicli di CMPP hanno proseguito con lo schema CSPP. Nella tabella II sono riportati gli effetti collaterali attribuibili alla terapia antiemetica. Con il regime CSPP sono stati osservati 3 episodi indesiderati in occasione del I giorno di chemioterapia ed un episodio in occasione dell'VIII giorno di CT. Con il regime CMPP invece sono stati registrati 5 episodi in occasione del I giorno di CT e 6 episodi in occasione dell'VIII giorno di CT. In un caso durante l'infusione di MTC e' stato necessario sospendere il trattamento antiemetico per la comparsa di confusione mentale.

DISCUSSIONE

Numerosi ricercatori hanno confermato l'efficacia della MTC nei confronti del vomito e della nausea indotti dalla chemioterapia (5-8). Ancor oggi, nonostante l'entrata in commercio dei nuovi antagonisti della 5-idrossitriptamina, in diversi centri, la MTC e' considerata come il farmaco antiemetico di elezione. Anche la LS, isomero della sulpiride, e' gia' stata impiegata con successo nella profilassi dell'emesi indotta da alcuni farmaci citostatici (9). Scopo del nostro studio era quello di confrontare l'efficacia della LS e della MTC nella profilassi del vomito e della nausea indotti dall'associazione di chemioterapici ProMECE-CytaBOM. I risultati ottenuti fino ad ora hanno dimostrato che entrambi i regimi antiemetici sono dotati di una elevata efficacia. Lo schema CMPP è però risultato associato, anche se non in maniera statisticamente significativa, ad una piu' alta incidenza di effetti collaterali (18.9% vs 7.2%). Riteniamo pertanto che lo schema CSPP sia da preferirsi al CMPP in quanto associato ad una piu' bassa incidenza di reazioni indesiderate pur mantenendo la stessa efficacia antiemetica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Seigel LS et al.: The control of chemotherapy-induced emesis: Ann Intern Med 95:352-359, 1981.
- 2) Sridhar KS et al.: Combination antiemetics for cisplatin chemotherapy. Cancer 61:1508-1517, 1988.
- 3) Bowcock SJ et al.: Antiemetic prophylaxis with high-dose metoclopramide or lorazepam in vomiting induced by chemotherapy. Br Med J 288:1879, 1984.
- 4) Morrow GR et al.: Chemotherapy-related nausea and vomiting: etiology and management. CA-A Cancer Journal for Clinicians. 39, 89-104, 1989.
- 5) Roila F et al.: Antiemetic activity of two different high doses of metoclopramide in cisplatin-treated cancer patients: a randomized double-blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. Cancer Treat Rep 69:1353-1357, 1985.
- 6) Gordon CJ et al.: Metoclopramide versus metoclopramide and lorazepam. Cancer 63:578-582, 1989.
- 7) Federico M et al.: Prevention of cisplatin-induced vomiting in patients with cancer. A pilot study with a multiagent protocol. Tumori 76:278-281, 1990.
- 8) Kris MG et al.: Antiemetic control and prevention of side effects of anticancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in combination with metoclopramide plus dexamethasone. Cancer 60:2816-2822, 1987.
- 9) Zanaboni A et al.: Effectiveness of S(-)Sulpiride in chemotherapy induced emesis. Chemioterapia 2:311-316, 1983.

Tabella I. Efficacia dei regimi CSPP e CMPP nella prevenzione della nausea e del vomito indotti dallo schema ProMECE-CytaBOM.

	I giorno N. somministrazioni (%)		VIII giorno N. somministrazioni (%)	
	CSPP	CMPP	CSPP	CMPP
VOMITO				
assente	27(96.4)	27(90)	23(85.2)	23(82.1)
1-3 episodi	-	3 (10)	4 (14.8)	2 (7.1)
> 3 episodi	1 (3.6)	-	-	3 (10.8)
NAUSEA				
assente	22(78.6)	23(76.8)	22(81.5)	19(67.9)
lieve	5 (17.9)	5 (16.6)	4(14.8)	8 (28.6)
moderata	-	2 (6.6)	-	1 (3.5)
grave	1 (3.5)	-	1 (3.7)	-

Tabella II. Effetti collaterali osservati.

EFFETTI COLLATERALI	I giorno N. somministrazioni (%)		VIII giorno N. somministrazioni (%)	
	CSPP	CMPP	CSPP	CMPP
NESSUNO	25 (89.2)	25 (83.3)	26 (96.3)	22 (78.4)
SONNOLENZA	-	-	1 (3.7)	1 (3.6)
DIARREA	1 (3.6)	-	-	1 (3.6)
IPOENSIONE	1 (3.6)	-	-	1 (3.6)
STIPSI	-	2 (6.7)	-	-
AGITAZIONE	1 (3.6)	3 (10.0)	-	1 (3.6)
CONFUSIONE MENTALE	-	-	-	1 (3.6)
ASTENIA	-	-	-	1 (3.6)