- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.127 Tue, 15 Jul 2025, 23:43:59



# Efficacia della talidomide nella prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da una chemioterapia altamente emetogena

**Enzo Ballatori**
Statistico medico, Spinetoli (AP)

**Fausto Roila**
SC di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera Universitaria
"S. Maria della Misericordia", Perugia

## RIASSUNTO

Un recente lavoro sull'effetto antiemetico della talidomide, i cui risultati sono poco rilevanti per la pratica clinica, è stato discusso perché in esso vi sono numerosi difetti presenti nella maggior parte degli studi clinici sui farmaci antiemetici.

***Parole chiave.*** *Nausea e vomito ritardati, correlazione tra nausea e vomito, risposte composte, procedure stepwise, disuguaglianza di Bonferroni.*

## SUMMARY

### *Efficacy of thalidomide in preventing delayed nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy*

The results of a recent paper on the antiemetic efficacy of thalidomide are scarcely useful in daily clinical practice. However, it was discussed because there are several shortcomings which are present in the large part of the published antiemetic trials.

***Key words.*** *Chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV), delayed CINV, correlation between nausea and vomiting, composite endpoints, stepwise procedures, Bonferroni's inequality.*

## Background

*A noi europei il titolo del lavoro fa rabbrividire perché le migliaia di malformazioni provocate da talidomide quand'era usato come antiemetico in gravidanza a distanza di oltre 50 anni sono ancora ben vive nella nostra memoria. Si tratta di un farmaco teratogeno di cui resta traccia nel DNA di chi lo assume e che nell'immediato sembra essere ben tollerabile (com'è attestato anche dai risultati del lavoro sintetizzato nella scheda), ma la cui tossicità, a quanto ci consta, non è stata sufficientemente studiata nel lungo periodo. Esiste una sindrome da talidomide, presente in più del 10% dei casi trattati, che comprende neutropenia, astenia, costipazione, crampi muscolari, trombocitopenia, anemia, eruzioni cutanee e diarrea. Infatti, nel lavoro commentato uno di questi (costipazione) ha presentato una significativamente maggiore incidenza tra i pazienti trattati con talidomide rispetto a quelli del gruppo di controllo. Per tali ragioni, usare la talidomide per prevenire nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) sembra azzardato anche perché l'impatto di CINV sulla qualità di vita, sebbene marcato, dura solo pochi giorni*[1].

La prima domanda che questo studio pone è a chi possano tornare utili i suoi risultati. Infatti, in laboratorio si è dimostrato che l'effetto antiemetico del talidomide (THD) sta nel ridurre la sostanza P, ma oggi esistono ben più specifici e selettivi farmaci che hanno una tale proprietà, probabilmente assai più marcata: gli NK-1 antagonisti; se, come dichiarato dagli autori, al momento della partenza dello studio tali farmaci non erano disponibili negli ospedali cinesi, oggi lo sono e ad un prezzo nemmeno elevato, probabilmente inferiore alla differenza di costo tra un 5-HT3 antagonista a brevetto scaduto e il palonsetron. Se da un punto di vista clinico lo studio appare di scarso interesse, tuttavia cogliamo l'occasione per evidenziarne i difetti perché sono ancora comuni in molti studi sui farmaci antiemetici.

**Valutazione di efficacia nella fase ritardata.** Tra gli atti della Consensus Conference di Perugia del 1997, che produsse le linee guida sui farmaci antiemetici, appare un articolo in cui venne indicata la metodologia da seguire negli studi di terapia antiemetica[2]. Tali raccomandazioni non furono mai modificate nelle successive Consensus Conference perché non fu trovato mai nulla da aggiungere o da correggere. In questo articolo compare una specifica raccomandazione: se si desidera valutare l'efficacia di un nuovo trattamento nella fase ritardata (giorni 2-4 o 2-5 o 2-6 dalla chemioterapia), occorre che i pazienti di entrambi i bracci ricevano un identico trattamento nella fase acuta (nelle 24 ore successive alla chemioterapia). Infatti è provato che chi soffre di nausea e/o vomito acuti, rispetto a chi è protetto da tali sintomi, ha un'assai più elevata probabilità di soffrirne nella fase ritardata. Poiché il test statistico per il confronto tra i bracci di trattamento è in grado di controllare un solo effetto sistematico (differente efficacia dei trattamenti), non possono esservene altri perché, altrimenti, la differenza riscontrata tra i gruppi potrebbe dipendere da questi altri effetti e non dal trattamento. Nel braccio sperimentale THD viene somministrata fin dal primo giorno, producendo così uno squilibrio tra i due bracci.

**Endpoint.** L'endpoint primario è la risposta completa (CR, cioè protezione dal vomito e nessun trattamento antiemetico di salvataggio) nella fase ritardata. Si tratta di una risposta composta, molto in uso negli studi sugli antiemetici,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.127 Tue, 15 Jul 2025, 23:43:59



che però ha il difetto di combinare una risposta "oggettiva", cioè la presenza di vomito, con un'altra risposta, il rescue (che dipenderebbe quindi solo dalla nausea, dato che i pazienti non hanno vomitato), che in realtà è in relazione anche con caratteristiche "ambientali". Infatti se un paziente ha nausea severa e prolungata per cui avrebbe bisogno di un rescue, non sempre trova subito un medico che glielo prescriva, il che porta a sopravvalutare l'efficacia del trattamento in quanto il paziente avrebbe bisogno di un rescue (cioè è un insuccesso), ma non riuscendo a reperire un medico che possa prescriverglielo, se non vomita, diventa automaticamente un successo. Le stesse osservazioni valgono per la CR in fase acuta (ore 0-24 dalla somministrazione della chemioterapia) e nell'intero periodo (ore 0-120 dalla chemioterapia), considerati entrambi endpoint secondari.

Una seconda osservazione discende dalla valutazione delle tre risposte, in fase ritardata, in fase acuta e nell'intero periodo, essendo condotta sullo stesso materiale sperimentale, non può essere giustificata senza il ricorso alla disuguaglianza di Bonferroni (v. la rubrica "statistica per concetti" in CASCO 1). È vero: *così fan tutti* …, ma non ci sembra una giustificazione sufficiente.

**Nausea e vomito.** La nausea è definita come imminente sensazione di vomito, ma in realtà non tutti i pazienti che hanno nausea poi vomitano. La nausea indotta da chemioterapia è un'entità nosologia complessa, in quanto si è dimostrato con dati clinici che esistono più tipi di nausea: una è certamente quella che precede il vomito, ma può esistere nausea che non darà luogo a vomito, forse perché indotta da meccanismi fisiopatologici diversi da quelli del vomito[3]. Ad ogni buon conto, nausea e vomito sono correlati. Quindi, valutare l'incidenza differenziale della nausea nei due bracci dopo che si è valutata quella relativa al vomito è un modo ingenuo di procedere: se un trattamento protegge più di un altro contro il vomito, automaticamente protegge anche contro la nausea (quella collegata al vomito). Se si fosse davvero interessati allo studio della nausea, bisognerebbe anche aggiustare il confronto per la presenza di vo-

## SCHEDA

**Zhang L, Qu X, Teng Y, et al. Efficacy of thalidomide in preventing delayed nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, double-blind placebo-controlled Phase III Trial (CLOG1302 study). J Clin Oncol 2017; 35: 3558-67.**

La talidomide (THD) si è dimostrata efficace nel prevenire nausea e vomito nelle donne in gravidanza, ma è un farmaco bandito in Europa fin dalla fine degli anni '50 per la sua teratogenicità. Ora, per le sue proprietà antiangiogenetiche, THD è usato come farmaco antineoplastico in pazienti non gravide e, per la dimostrata sua capacità di ridurre la sostanza P, in Cina è stato usato anche come antiemetico data la indisponibilità negli ospedali degli NK-1 antagonisti all'inizio dello studio. Scopo dello studio è valutare la sua efficacia nel prevenire nausea e vomito ritardati nei pazienti trattati con chemioterapici altamente emetogeni.

### Metodi

#### *Disegno dello studio*

Lo studio randomizzato doppio cieco controllato con placebo è stato condotto in 11 centri oncologici della provincia di Liaoning.
I pazienti eleggibili furono randomizzati a ricevere THD o placebo (PL), in combinazione con palonosetron (PAL) + dexamethasone (DEX). Tutti i pazienti sono stati valutati al 1° ciclo di chemioterapia.

#### *Criteri di arruolamento*

Eleggibilità: età tra i 18 e i 70 anni trattati con chemioterapia per la prima volta, destinati a ricevere cisplatino (≥ 50 mg/m$^2$) con o senza altri agenti antineoplastici, ovvero con adriamicina (≥ 600 mg) o epirubicina (≥ 80 mg/m$^2$) entrambi aggiunti a ciclofosfamide (≥ 600 mg/m$^2$); ECOG 0-2, con un'aspettativa di vita di almeno 12 settimane. Esclusione: nausea e vomito nelle 24 ore precedenti la somministrazione della chemioterapia, comprovato stato di gravidanza, ecc.

#### *Profilassi antiemetica*

PAL (0,25 mg) ev e DEX (12 mg) ev al giorno 1 e 8 mg per os nei giorni 2-4 + THD 100 mg os 2 volte die nei giorni 1-5 o placebo.

#### *Valutazione*

Nei giorni 1-5 dalla chemioterapia i pazienti compilarono una *diary card* in cui annotarono i tempi degli episodi di vomito e dei conati. La severità della nausea e dell'anoressia furono valutate con una scala di Likert a 4 punti: 0 = nessun effetto, … 3 = sintomo severo. Gli infermieri telefonarono al paziente giornalmente (gg. 1-5) per registrare la tossicità e per ricordargli di compilare il diario. La qualità di vita fu valutata con il questionario QLQ-C30 dell'EORTC il giorno prima della chemioterapia e al 6° giorno.

#### *Endpoint primario*

Risposta completa (CR: assenza di vomito e non uso di terapia antiemetica di salvataggio) durante la fase ritardata (ore 24-120 dalla chemioterapia).

#### *Endpoint secondari*

CR nelle ore 0-24 (fase acuta) e nelle ore 0-120 (totale); protezione dalla nausea nei tre periodi e intensità di anoressia nei 5 giorni.

### Analisi statistica

#### *Dimensione del campione*

Assumendo un'incidenza di CR nei giorni 2-4 del 50% nel gruppo di controllo e del 65% in quello di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.127 Tue, 15 Jul 2025, 23:43:59



mito per scoprire se, indipendentemente dalla protezione dalla nausea collegata al vomito, il trattamento riesce a proteggere anche contro la nausea non riconducibile ad esso. La suddetta valutazione ingenua ha da sempre condotto all'equivoco che gli antagonisti dei recettori 5-HT3 e/o della sostanza P abbiano anche effetto anti-nausea. Solo dopo gli studi sull'olanzapina (v. la rubrica "casi clinici" in CASCO 16) si è avuta la prova che tali farmaci sono straordinari per proteggere dal vomito, mentre hanno uno scarso effetto sulla nausea non collegata al vomito.

**Fattori di rischio individuali.** L'individuazione dei fattori di rischio è stata ottenuta dapprima mediante l'uso di un'analisi unifattoriale che, però, ha il difetto di trascurare la disuguaglianza di Bonferroni (tenendone conto probabilmente quasi nessun fattore risulterebbe significativo). Successivamente si è passati ad una più solida analisi multifattoriale facendo ricorso a modelli logistici interpolati con la procedura *stepwise*. La procedura *stepwise* ha molti difetti, tra cui quello di trascurare gli effetti di confondimento. Più precisamente, nella procedura *stepwise* (metodo *forward*), i fattori di rischio entrano uno alla volta, in base alla loro maggior significatività, ma gli effetti già entrati nel modello non sono più rimossi, nemmeno quando dall'ingresso dei fattori successivi perdono (almeno in parte) la loro capacità di spiegare la variabilità della variabile dipendente. A nostro giudizio, la modellazione del *pattern* dei fattori di rischio è un'operazione artigianale che consiste nell'aggiornare le informazioni del ricercatore sulla base dei risultati che mano a mano vengono ottenuti. Certo, la procedura *stepwise* è perfettamente riproducibile e, essendo automatica, fa risparmiare tempo ma può produrre risultati inconsistenti.

**Qualità di vita.** È stato usato il questionario QLQ-C30 dell'EORTC cha ha mostrato complessivamente migliori risultati nel braccio THD rispetto a quello di controllo. Ciò in larga misura è dovuto alla presenza nel QLQ-C30 di sottoscale specifiche per la nausea ed il vomito. Per questa ragione il suo impiego negli studi sui farmaci antiemetici ci sembra poco appropriato e scontato, in quanto il risultato

trattamento, ed un livello di significatività del 5%, per avere una probabilità dell'80% di trovare la differenza tra i gruppi significativa, sarebbero stati sufficienti 292 pazienti per gruppo, ma attendendo un 10% di *drop out*, tale dimensione è stata aumentata a 321.

### *Valutazione di efficacia*

Fu eseguita in base al criterio per-protocol, sui pazienti che non avevano violazioni maggiori in relazione ai criteri di eleggibilità ed esclusione e che avevano ricevuto almeno un trattamento.

### *Strumenti statistici*

Il test chi-quadro fu usato per variabili categoriche, mentre il test U di Mann-Whitney per il confronto del cambiamento dell'intensità di anoressia. L'analisi di covarianza, aggiustando per il basale, fu eseguita per valutare la differenza in qualità di vita tra i due gruppi. La regressione logistica stepwise fu usata per individuare fattori di rischio individuali per l'emesi ritardata.

### Risultati

Tra luglio 2014 e luglio 2016, 656 pazienti furono esaminati per l'inclusione nello studio; 14 vennero esclusi e 642 randomizzati ai due trattamenti: 320 nel braccio THD e 322 nel braccio PL. Le caratteristiche dei pazienti risultarono abbastanza ben bilanciate tra i gruppi. La valutazione di efficacia per-protocol fu eseguita su 313 pazienti in ciascuno dei due bracci

### *Efficacia*

CR e la protezione dalla nausea furono simili nella fase acuta (ore 0-24).
Invece, sia nella fase ritardata (ore 24-120) che nell'intero periodo (ore 0-120), la differenza fu significativa a favore del gruppo di trattamento (THD):

- fase ritardata: CR = 76,9% vs 61,7%; No nausea = 47,3% vs 33,3%;
- intero periodo: CR = 66,1% vs 53,3%; No nausea = 41% vs 29,6%.

Anche lo score medio per l'anoressia fu trovato significativamente migliore nel gruppo di trattamento (0,44) rispetto al gruppo di controllo (0,64; P < 0,003).
L'analisi unifattoriale dei fattori di rischio per il vomito ritardato induce a ritenere che THD sia significativamente più efficace nei giovani, nelle donne, nella chemioterapia contenente cisplatino, nel tumore del polmone, nella malattia allo stadio IV, qualunque sia l'ECOG PS, nello stadio I-III di malattia; invece, sembrano non esserci evidenze di superiorità nei più anziani, nei maschi, nei soggetti trattati con antracicline, negli altri tipi di tumore, nello stadio IV di malattia. Con l'analisi multifattoriale dei fattori di rischio, oltre al trattamento, risultarono significativi: cisplatino vs antracicline, donne vs uomini, presenza di vomito acuto, presenza di nausea acuta.

### *Eventi avversi*

Una significativa maggior incidenza di vertigini, costipazione, sedazione e bocca secca è stata riscontrata nel braccio THD.

### *Qualità di vita*

Dopo 6 giorni dalla chemioterapia, lo score complessivo del questionario QLQ-C30 è risultato significativamente superiore nel braccio THD, con qualche differenza significativa nelle sotto-scale in cui è articolato il questionario.

### Conclusioni

THD combinato con PAL + DEX è efficace e ben tollerato per la prevenzione della nausea e del vomito ritardati nei pazienti sottoposti per la prima volta ad una chemioterapia altamente emetogena. •

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.127 Tue, 15 Jul 2025, 23:43:59



dipende dalla maggior protezione acquisita dalla profilassi antiemetica più efficace (ma come può variare la "qualità di vita" in 6 giorni?). Comunque anche qui il confronto delle sottoscale in cui è articolato QLQ-C30 tra i due bracci è stato eseguito senza tener conto della disuguaglianza di Bonferroni.

**Aspetto positivo dello studio.** La telefonata di un infermiere al paziente nei giorni 1-5 per ricordargli di compilare la *diary card* andrebbe esportata in tutti gli studi sugli antiemetici. Ovviamente è positivo anche il fatto che siano stati rispettati i punti salienti di un corretto studio sugli antiemetici (prudenziale stima della numerosità campionaria, ricorso al doppio-cieco, e così via).

**Conclusioni degli autori.** Le conclusioni degli autori (riportate nella scheda) sono ingenue perché il vero problema non è se THD sia efficace (anche lo zenzero o il ginseng potrebbero risultare efficaci se sottoposti a sperimentazione), ma se THD aggiunge qualcosa alla terapia standard che non è quella usata dagli autori dello studio.

Per concludere, desta meraviglia che la più importante rivista di Oncologia medica possa aver pubblicato tale lavoro e, al riguardo, ci piacerebbe conoscere le valutazioni dei referee. Come suggerimento per tutti gli studi clinici, si potrebbero riportare le valutazioni dei referee insieme a tutto il materiale che, per brevità, viene pubblicato solo online. •

## Bibliografia

1. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. Support Care Cancer 2007; 15: 179-85.
2. Morrow GR, Ballatori E, Groshan S, Olver I. Statistical considerations in the design, conduct and analyses of antiemetic trials. An emerging consensus. Support Care Cancer 1998; 6: 261-5.
3. De Angelis V, Ballatori E, Tonato M, Roila F, Del Favero A; The Italian Group for Antiemetic Research. On the relationship between nausea and vomiting in patients undergoing chemotherapy, Support Care Cancer 1994; 2: 171-6.