- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.55.169 Tue, 16 Apr 2024, 17:59:45

Nausea ritardata

Enzo Ballatori
Docente di Statistica Medica,
Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università di L'Aquila

Non ci sarebbe Medicina se non ci fosse il soggetto malato; la minuziosa analisi della sua malattia è detta "descrizione di un caso clinico". Purtroppo, però, anche la Medicina scientifica ha la sua patologia consistente in studi affetti da errori che, per il metodologo, hanno un significato analogo a quello che i casi clinici hanno per il medico. Abbiamo così conservato il nome di "Casi clinici" per indicare una rubrica, incentrata sulla fisiopatologia della ricerca clinica nel campo delle terapie di supporto, avente diverse finalità:

a. consentire di valutare la credibilità delle conclusioni dello studio clinico esaminato, riguardandone i risultati alla luce della correttezza del processo con cui sono stati ottenuti;

b. far apprendere la metodologia della ricerca clinica a partire dagli aspetti positivi e dagli errori che sono stati commessi negli studi che verranno via via esaminati;

c. far constatare che la vera complessità della ricerca clinica non è – o non dovrebbe essere – negli strumenti di analisi, ma nella specificità dei problemi del campo di applicazione in cui si colloca lo studio. In altre parole, è difficile che un ricercatore che non conosca le peculiarità, e le insidie, di uno specifico settore della Medicina possa correttamente progettare uno studio clinico in quel campo di ricerca ed analizzarne i risultati.

La rubrica, che non sarà presente in tutti i numeri della rivista, si articola in due parti: una scheda riepilogativa del lavoro su cui

SCHEDA RIEPILOGATIVA

A Phase III Study for Prevention of Delayed Nausea: University of Rochester CCOP Study of 1,021 Patients receiving chemotherapy

Lo studio (randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico USA), presentato all'ASCO 2011 da JA Roscoe*, fu progettato per rispondere a tre quesiti:

1. se palonosetron (PALO) sia più efficace di granisetron (GRAN) contro la nausea ritardata (DN), quando entrambi sono somministrati al giorno 1;
2. se l'aggiunta di desametasone (DEX) nei giorni 2 e 3 migliora il controllo di DN;
3. se l'aprepitant (APR) combinato con PALO + DEX è il regime più efficace per il controllo di DN.

Metodi

Criteri di eleggibilità: pazienti in età ≥18 a., trattati per la prima volta con chemioterapia altamente o moderatamente emetogena, cioè includente cisplatino o un'antraciclina, o carboplatino, o oxaliplatino, qualunque dose/schedule, tranne multiple-day.

Criteri di esclusione: radioterapia concomitante, antracicline e cisplatino liposomiali, dacarbazina, nitrosouree, streptozocina, esametilmelamina.

Misura della nausea: analogo visivo a 7 punti per la misura della massima intensità di nausea. Il punteggio va riportato nella diary card in ciascuna casella relativa al mattino, pomeriggio, sera e notte dei giorni 1 (giorno della chemioterapia), 2 e 3. Fu rilevata anche l'occorrenza di vomito.

Trattamenti: pazienti randomizzati a 4 gruppi sperimentali:

T1. Giorno 1 (G1): PALO (0,25 mg iv) + DEX (20 mg iv); giorni 2 (G2) e 3 (G3): proclorperazina 10 mg ogni 8 ore (PR).

T2. G1: GRAN (1 mg iv) + DEX (20 mg iv); G2 e G3: PR.

T3. G1: PALO (0.25 mg iv) + DEX (12 mg iv) + APR (80 mg); G2 e G3: APR (80 mg) + DEX (8 mg).

T4. G1: PALO (0,25 mg iv) + DEX (20 mg iv); G2 e G3: PR + DEX (8 mg).

Contrasti per rispondere al quesito 1: T1 vs T2; al quesito 2: T1 vs T4; al quesito 3, T3 vs T4.

Risposta: media dei punteggi di DN.

Analisi statistica: ANOVA con trasformazione Box-Cox per asimmetria; correzione di Bonferroni perché furono eseguiti 3 contrasti (livello di significatività: $P < 0{,}017$).

Risultati

Popolazione in studio: 1021 pazienti; 80% donne; 59% mammella, 18% tratto gastro-intestinale; 59% doxorubicina, 17% carboplatino, 17% oxaliplatino, 6% cisplatino, 1% epirubicina.

Nessuna differenza significativa tra i 4 gruppi.

Risultati generali: 55% ebbero DN, 16% vomito ritardato (DV)

Risultati specifici (valori approssimati perché letti da grafico)**:**

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.55.169 Tue, 16 Apr 2024, 17:59:45

verterà la discussione e la sua analisi. Inoltre, quando nel lavoro vengono usati strumenti statistici che non si ritiene siano nella conoscenza di tutti i lettori, uno di questi sarà trattato nello spazio "Statistica per concetti", dove il rigore sarà sacrificato, almeno in parte, alla comprensibilità dell'esposizione.

La scheda, che riassume uno studio sulla nausea ritardata indotta da chemioterapia moderatamente o altamente emetogena, è stata compilata sulla base delle diapositive di supporto alla presentazione orale di JA Roscoe al congresso ASCO 2011.

Si tratta di uno studio doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico condotto esclusivamente negli USA, in cui i pazienti venivano randomizzati ad uno di 4 bracci, diversi in relazione alla profilassi dell'emesi (nausea o vomito) acuta (quella che si manifesta nelle prime 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia) e ritardata (quella osservata dal 2° giorno in poi).

Malgrado i quesiti cui lo studio tenta di dare una risposta siano di tutto rilievo, i risultati vanno presi con estrema cautela non tanto per le lacune necessariamente presenti in ogni esposizione orale (che si spera vengano colmate in sede di stesura definitiva del lavoro), quanto per l'esistenza di numerosi importanti elementi di criticità.

Finalità della presente nota sono, da un lato, sottolineare quanto poco attendibili siano spesso le comunicazioni a congressi (non sono mai considerate – o non dovrebbero esserlo – ai fini della formulazione di linee guida) e, dall'altro, evidenziare alcuni aspetti, soprattutto metodologici, che rendono inaffidabili i risultati dello studio. L'ambizione più grande, però, è quella di fornire al lettore alcuni strumenti teorici per una valutazione critica dei risultati degli studi sugli antiemetici che vengono attualmente pubblicati.

Il primo elemento di sconcerto è che Gary Morrow, primo firmatario del lavoro, è stato il coordinatore di una commissione di metodologi che, nell'ambito della *1997 Perugia Antiemetic Consensus Conference,* ha messo a punto linee-guida per la ricerca sui farmaci antiemetici[1], argomento che nelle successive edizioni della Consensus Conference non fu più ripreso perché si ritenne che non ci fosse nulla da modificare o da aggiungere.

a. Relazione tra incidenza di nausea e vomito nella fase acuta e in quella ritardata.

È stato ampiamente dimostrato, dapprima dai lavori dell'IGAR (Italian Group for Antiemetic Research) e successivamente anche da altri autori, che il predittore più importante della nausea ritardata è la presenza di nausea nella fase acuta, così come il predittore più importante del vomito ritardato è il vomito acuto. Ciò ha indotto la Consensus Conference sugli antiemetici del 1997 a raccomandare che in ogni studio cli-

Trattamento	Media della intensità media di DN	Media della massima intensità di DN
T1	1,8	2,7
T2	1,8	2,9
T3	1,5	2,2
T4	1,6	2,4

Nausea ritardata: *confronti*

1. T1 vs T2: diff (DN) = –0,01, P < 0,73 (n.s.).
2. T1 vs T4: diff (DN) = 0,19, P = 0,013. L'aggiunta di DEX nei giorni 2 e 3 migliora l'efficacia di PR.
3. T3 vs T4, ossia APR vs PR nei giorni 2 e 3: diff (DN) = –0.03, P < 0,59 (n.s.). Nella fase ritardata, APR ha la stessa efficacia di PR nella prevenzione della nausea.

Vomito ritardato: *percentuale di pazienti con vomito ritardato*
T1: 18%; T2: 24%; T3: 8%; T4: 14%.

Confronti:

1. Differenza non significativa tra T1 e T2: anche rispetto a DV, PALO ha la stessa efficacia di GRAN quando entrambi sono somministrati insieme a DEX.
2. Differenza non significativa tra T1 e T4: l'aggiunta di DEX nei giorni 2 e 3 non migliora l'efficacia di PR.
3. Differenza significativa (P < 0,048) tra T3 e T4: APR è più efficace di PR contro il vomito ritardato.

Nausea ritardata condizionata da vomito ritardato *(analisi esplorativa):*

a. nei pazienti che non ebbero vomito ritardato l'intensità media di DN fu praticamente sovrapponibile nei 4 gruppi;
b. nei pazienti che soffrirono di DV, APR è risultato significativamente più efficace di PR (P < 0,001) nel ridurre l'intensità media di DN; nessuna differenza significativa negli altri 2 confronti.

Conclusioni

1. Palonosetron non è più efficace di granisetron né contro il vomito ritardato, né contro la nausea ritardata quando entrambi sono somministrati in aggiunta al desametasone nel giorno 1 e alla proclorperazina nei giorni 2 e 3.
2. I pazienti che ricevono desametasone nei giorni 2 e 3 hanno un'intensità media di nausea significativamente inferiore. Però, l'aggiunta di desametasone non riduce significativamente l'incidenza di vomito ritardato.
3. L'aprepitant, pur non fornendo un beneficio significativo rispetto alla proclorperazina nella riduzione dell'intensità media della nausea ritardata, riduce significativamente l'incidenza di vomito ritardato.
4. È necessario un miglior controllo della nausea ritardata.

* Morrow GR. J Clin Oncol 2011; 29: 5525, abstr. 9012.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.55.169 Tue, 16 Apr 2024, 17:59:45

nico sull'emesi (nausea o vomito) ritardata sia tenuta costante la profilassi dell'emesi acuta, cioè che tutti i pazienti ricevano lo stesso trattamento antiemetico per la fase acuta e vengano quindi randomizzati ai trattamenti per la prevenzione dell'emesi ritardata. Infatti, se così non accadesse, la minore incidenza (o severità) dell'emesi ritardata potrebbe essere imputabile alla maggiore efficacia della profilassi dell'emesi acuta – che ha un trascinamento di effetti nella fase ritardata – e non alla profilassi dell'emesi ritardata individuata come più efficace. Nel lavoro in oggetto, con l'eccezione del confronto tra T1 e T4, così non è. Ad esempio, il braccio T3 è quello in cui i pazienti sono stati trattati con la combinazione dimostratasi ottimale (quella raccomandata dalle attuali linee guida) per la prevenzione dell'emesi acuta. Solo per tale ragione è naturale attendersi una maggiore protezione dal vomito ritardato (che di fatto è stata poi riscontrata), indipendentemente dal trattamento antiemetico ricevuto nella fase ritardata. In altre parole, non è detto che la somministrazione di aprepitant più desametasone nella fase ritardata sia realmente più efficace di un altro trattamento antiemetico: la sua evidente maggiore efficacia potrebbe essere imputabile unicamente alla maggior efficacia della combinazione aprepitant + palonosetron + desametasone nella prevenzione dell'emesi acuta.

b. Eterogeneità della popolazione in studio.

Gli autori hanno l'ambizione di riferire i risultati alle chemioterapie moderatamente e a quelle altamente emetogene. In realtà si tratta soprattutto di pazienti donne (80%) (che, notoriamente, rispetto ai maschi, presentano una maggiore incidenza di emesi), sottoposte ad una chemioterapia moderatamente emetogena, in quanto i pazienti trattati con cisplatino sono solo il 6% del totale. In pratica, quindi, contrariamente alle intenzioni degli autori, tale eterogeneità consente di riferire i risultati a pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena, dove la presenza di pazienti trattati con cisplatino (peraltro non se ne menziona nemmeno la dose), può solo produrre *rumore* aggiuntivo.

c. Valutazione individuale della nausea.

L'intensità della nausea ritardata è stata rilevata con un analogo visivo a 7 punti. Il paziente sceglie quel valore che meglio rappresenta l'intensità di nausea che ha avuto il mattino, il pomeriggio, la sera e la notte dei tre giorni successivi alla somministrazione della chemioterapia e lo trascrive nella corrispondente casella. Sebbene se ne comprenda l'utilità pratica, una scala a 7 punti non costituisce affatto uno standard nella ricerca sugli antiemetici, dove si usano abitualmente o un analogo visivo lineare lungo 100 mm, senza ancoraggi intermedi tra i punti estremi, o una scala di Likert a 4 punti: nessuna nausea, nausea lieve (compatibile con tutte le attività quotidiane), nausea moderata (non compatibile con tutte le attività), nausea severa (il paziente è costretto a letto dalla nausea). I risultati, quindi, non sono comparabili con quelli ottenuti in altri studi; almeno si auspica che lo strumento adottato sia stato in precedenza validato.

Un secondo elemento di criticità scaturisce dal fatto che la nausea ritardata è stata rilevata solo nei giorni 2 e 3 successivi alla chemioterapia, mentre è noto che tale fenomeno si protrae spesso fino al 5° giorno e talora anche fino all'8°. Infatti, ad esempio, il Functional Living Index-Emesis (FLI-E), messo a punto per la valutazione dell'impatto della nausea e del vomito sulla qualità di vita del paziente, viene somministrato al 6° giorno facendo riferimento ai primi 5 giorni dopo la somministrazione della chemioterapia.

d. Valutazione complessiva della nausea.

La media delle 8 valutazioni individuali (4 x 2 giorni della fase ritardata) è assunta come endpoint primario. Per ciascun braccio di trattamento, la sintesi delle valutazioni individuali della nausea ritardata è stata eseguita in due modi: con la media aritmetica delle medie delle 8 valutazioni individuali, M(DN), e calcolando la media della massima intensità di nausea riscontrata in ciascun paziente nelle 8 valutazioni, M(maxDN).

Così operando, però, le medie sono appiattite per la presenza dei pazienti che non hanno avuto nausea ritardata (quasi la metà) e tendono a variare poco da trattamento a trattamento.

Come per la nausea, così per molti altri eventi avversi di una terapia, una loro completa conoscenza dovrebbe basarsi su diverse dimensioni: **presenza** o meno, **intensità, frequenza, durata, rilevanza** (cioè, impatto sulla qualità di vita). Infatti, ha senso valutare (e confrontare) intensità, frequenza e durata considerando solo i pazienti che hanno presentato tale sintomo.

Nel caso della nausea è stato dimostrato che la dimensione che ha il maggiore impatto sulla qualità di vita del paziente è la durata e, solo secondariamente, l'intensità[2]. D'altronde, tale risultato è conforme all'esperienza comune: per il paziente, il protrarsi a lungo di una nausea moderata o lieve è spesso assai peggio di pochi minuti di nausea molto intensa.

In conclusione, come raccomandato dalle linee guida, sarebbe stato preferibile analizzare come endpoint principale la presenza o meno di nausea ritardata lasciando l'intensità come endpoint secondario, studiandola però nei soli pazienti che hanno sofferto di nausea, anche perché sembra paradossale parlare di intensità di nausea in pazienti che non l'hanno avuta. Invece, nel lavoro in oggetto non è dato sapere se un basso valor medio dipenda dalla presenza di molti pazienti protetti e pochissimi con nausea severa, o invece da molti pazienti, tutti con bassa intensità di nausea. Inoltre, osservando come è stata rilevata la nausea in ciascun paziente, ci si poteva illudere che almeno una *proxy* della durata sarebbe stata analizzata: speriamo che gli autori lo facciano nel lavoro definitivo.

e. I farmaci in studio.

Nella profilassi dell'emesi ritardata, nei gruppi T1, T2 e T4 compare la proclorperazina, un farmaco che non è mai stato preso in considerazione per la profilassi dell'emesi dalle linee-guida di trattamento antiemetico. La ragione di tale scelta risiede nei risultati di un unico lavoro, prodotto dallo stesso gruppo di ricerca, in cui la proclorperazina, somministrata nei giorni 2 e 3 alla dose di 10 mg 3 volte al giorno, risulta più ef-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.55.169 Tue, 16 Apr 2024, 17:59:45

ficace degli antagonisti dei recettori 5-HT3 (somministrati senza l'aggiunta di desametasone) nella prevenzione della nausea ritardata[3]. Tale studio presenta gli inconvenienti sopra descritti, con l'eccezione della relativa omogeneità della profilassi contro l'emesi acuta (uno qualsiasi dei 5-HT3 antagonisti + desametasone). Soprattutto, però, ha anche altri inconvenienti, tra cui particolarmente importante è la mancanza di un comparator appropriato, dato che il trattamento raccomandato dalle linee guida prevede l'uso del desametasone. Per quanto esposto, mancano affidabili evidenze dell'efficacia della proclorperazina nella prevenzione della nausea o del vomito ritardati.

f. Relazione tra nausea e vomito.

La nausea è definita come sensazione di vomito imminente. Però, se è raro osservare vomito senza nausea, è frequente la presenza di nausea che non dà luogo a vomito. In un lavoro pubblicato una quindicina di anni fa[4], fu provata l'esistenza di almeno due tipi di nausea, un tipo concomitante al vomito ed almeno un altro tipo indipendente da esso. Il che spiega come farmaci assai potenti nel controllo del vomito, come i 5-HT3 antagonisti, lo siano molto meno nel controllo della nausea. Infatti, essendo tali farmaci altamente selettivi contro il vomito, riescono a ridurre la nausea concomitante al vomito e poco quella indipendente da esso. Tali considerazioni spiegano anche il successo della proclorperazina nello studio di Hickok[3].

g. I risultati dello studio.

Articolati essenzialmente in 3 contrasti, i risultati dello studio vanno presi con cautela, sebbene possano almeno in parte essere interpretati alla luce delle considerazioni fatte sopra.

Il palonosetron ha la stessa efficacia di ogni altro 5-HT3 antagonista nella prevenzione della nausea (e del vomito) ritardati (confronto tra T1 e T2). Il suo effetto sulla nausea ritardata può essere in parte spiegato con la relativa scarsa efficacia dei 5-HT3 antagonisti sulla nausea, mentre desta sorpresa l'equivalente effetto sul vomito rispetto al granisetron. Se tale risultato fosse confermato, sarebbe la migliore prova che nella ricerca clinica non vale il principio di additività degli effetti dei singoli farmaci, in quanto sono stati pubblicati diversi studi in cui, come agente singolo, palonosetron è superiore ad altri 5-HT3 antagonisti. Tuttavia, sia per la mancanza di ogni indicazione circa la potenza del contrasto, sia per la brevità del periodo di osservazione, sia per la inappropriatezza della proclorperazina nella profilassi della nausea ritardata, non resta che sospendere il giudizio.

Sebbene con tutti i limiti dello studio, si conferma il ruolo del desametasone nelle prevenzione dell'emesi ritardata (confronto tra T1 e T4), conoscenza, questa, consolidata da lungo tempo.

L'aprepitant è più efficace della proclorperazina nella prevenzione del vomito ritardato (T3 vs T4). In linea teorica ciò sembra scontato, ma occorre cautela nell'accettare tale risultato, soprattutto perché i due gruppi non hanno ricevuto lo stesso trattamento per la prevenzione dell'emesi acuta; pertanto, la maggiore efficacia contro l'emesi acuta del regime del braccio T3, per via dell'effetto di trascinamento, potrebbe aver avuto un impatto sul vomito ritardato, così che la riduzione della sua incidenza potrebbe essere imputabile più a tale effetto che ad una reale maggior efficacia della profilassi dell'emesi ritardata contenente aprepitant.

(Analisi esplorativa, come è stata definita dagli autori). Nei pazienti che hanno avuto vomito ritardato (ma non in quelli che non ne hanno sofferto) la nausea ritardata è risultata significativamente meno intensa nei pazienti che hanno ricevuto aprepitant (braccio T3). Come si è visto, nausea e vomito sono fenomeni correlati, pertanto è maggiore la probabilità che riferiscano nausea i pazienti che hanno vomitato. Poiché l'aprepitant riduce l'incidenza di vomito ritardato, sono più numerosi nel braccio T3 i pazienti protetti dal vomito e, pertanto, è più probabile per essi non avere nemmeno nausea. Per come è stata calcolata l'intensità media di nausea ritardata per braccio (tutti i pazienti contribuiscono alla media, indipendentemente dall'aver sofferto o meno di nausea), è evidente che una maggiore incidenza della protezione dal vomito ritardato si ripercuota in una minore intensità media di nausea ritardata. Sarebbe interessante verificare se la riduzione di intensità della nausea ritardata, osservata nel braccio T3, si conserva considerando i soli pazienti che hanno sofferto la nausea.

In conclusione, le critiche mosse allo studio sulla nausea ritardata mostrano ancora una volta come la ricerca clinica attuale sulla terapia antiemetica si muova lungo coordinate che la allontanano sempre più dai canoni della ricerca scientifica. È quindi necessario per l'oncologo procedere di volta in volta ad una lettura critica dei lavori che vengono pubblicati, attrezzandosi con strumenti metodologici idonei alla comprensione di una realtà tanto complessa. •

Bibliografia

1. *Morrow GR, Ballatori E, Groshan S, et al. Statistical considerations in the design, conduct and analyses of antiemetic trials. An emerging consensus. Supp Care Cancer 1998; 6: 261-5.*
2. *Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. Supp Care Cancer 2007; 15: 179-85.*
3. *Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, et al. 5-hydroxytryptamine-receptor antagonists versus prochlorperazine for control of delayed nausea caused by doxorubicine: a URCC CCOP randomised clinical trial. Lancet Oncol 2005; 6: 765-72.*
4. *De Angelis V, Ballatori E, Tonato M, et al. [The Italian Group for Antiemetic Research]. On the relationship between nausea and vomiting in patients undergoing chemotherapy. Supp Care Cancer 1994; 2: 171-6.*