- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Fri, 04 Jul 2025, 03:31:35

Recenti Prog Med 2019; 110: e10-e13

Gestione out-patient di nausea e vomito nella terapia multi-day della leucemia acuta mieloide dell'anziano. Utilizzo di granisetron nella formulazione transdermica a lento rilascio in un caso clinico

ANNA LINA PICCIONI[1]

[1]UOC Ematologia, PO Addolorata, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma.

Pervenuto il 1° marzo 2019.

Riassunto. La nausea e il vomito indotti da chemioterapia (CINV) si presentano nel 70-80% dei pazienti oncoematologici sottoposti a terapia antiblastica. Una terapia antiemetica scelta in base alle linee-guida e alle caratteristiche del singolo malato risolvono la CINV in circa l'80% dei casi. Il concetto di terapia di supporto, nella quale è incluso il trattamento della CINV, è stato formalizzato dal MASCC (Multinational Association Supportive Care in Cancer) allo scopo di prevenire e di gestire gli effetti collaterali della terapia antiblastica. La valutazione delle comorbilità permette di scegliere il farmaco antiemetico più adatto nel rispetto delle interazioni delle terapie multifarmaco non oncologiche. I benefici più immediati sono un miglioramento della qualità di vita, una maggiore aderenza del paziente alle terapia oncologica, una minore interazione tra farmaci.

Parole chiave. CINV (nausea e vomito indotti da chemioterapia), granisetron, sistema transdermico a lento rilascio.

Out-patient management of nausea and vomiting in multi-day therapy of acute myeloid leukemia in the elderly. Use of granisetron in slow-release transdermal formulation. Clinical case.

Summary. Nausea and vomiting induced by chemotherapy (CINV) occur in 70-80% of onco-haematological patients undergoing antiblastic therapy. The anti-emetic therapy chosen according to the guidelines and characteristics of the single patient solve CINV in about 80% of cases. The concept of supportive care, which includes the treatment of CINV, has been formalized by the Multinational Association Supportive Care in Cancer (MASCC) to prevent and manage the side effects of antiblastic therapy. The evaluation of co-morbidities makes it possible to choose the most suitable antiemetic drug in compliance with multi-drug non-oncology therapies. The most immediate benefits are an improvement in the quality of life, a greater adherence of the patient to cancer therapy, and a lower interaction between drugs.

Key words. CINV (Chemotherapy-induced nausea and vomiting), granisetron, transdermal patches, granisetron transdermal delivery system (GTDS).

Introduzione

La leucemia mieloide acuta (AML) è una malattia eterogenea caratterizzata da un alterato meccanismo di differenziazione delle cellule staminali ematopoietiche che porta all'espansione clonale dei blasti mieloidi nel midollo osseo, nel sangue venoso periferico e nei tessuti extramidollari[1,2]. La AML nel paziente anziano è una patologia di difficile gestione clinica essendo spesso resistente alla chemioterapia standard e interessando una fascia di età unfit alla chemioterapia intensiva anche per le comorbilità[3]. La CINV compare quale effetto collaterale anche quando si utilizzano terapie con basso o medio potere emetogeno poiché i fattori che ne determinano la comparsa sono in parte correlati alle caratteristiche del singolo paziente.

L'azacitidina appartiene alla classe dei farmaci demetilanti. Il suo utilizzo nel trattamento della AML dell'anziano e del paziente fragile è ormai consolidato[4]. Il farmaco, un analogo del nucleoside pirimidinico citidina, inibisce la DNA metil-transferasi con effetto citotossico diretto sulle cellule in rapida proliferazione e conseguente apoptosi. Lo studio AZA-AML 001 di fase 3 in pazienti anziani con leucemia acuta mieloide *de novo* ha evidenziato un aumento della sopravvivenza complessiva (OS) rispetto ai pazienti trattati con regimi convenzionali (10,4 vs 6,5 mesi, rispettivamente), con quote di sopravvivenza a un anno di 46,5% vs 34,2%[5]. Il farmaco è somministrato sottocute per sette giorni consecutivi al mese ogni ventotto giorni fino a progressione di malattia o fino alla comparsa di tossicità non tollerata o non adeguatamente gestibile. La multi-day chemotherapy presenta il vantaggio di essere più tollerata mantenendo l'intensità di dose, ma utilizza un ciclo di trattamento prolungato sia per il numero dei giorni di somministrazione sia per la durata della terapia. Questo comporta la necessità di una profilassi della CINV prolungata per l'intera durata del ciclo, ma con un rischio maggiore di effetti collaterali legati al singolo ciclo e al sommarsi dei cicli successivi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Fri, 04 Jul 2025, 03:31:35

L'azacitidina è classificata come un farmaco a medio potenziale emetogeno (MEC) e richiede una terapia di profilassi della CINV (tabella 1)[6]. Il granisetron è un antagonista dei recettori 5HT3 in grado di inibire i recettori vagali posti nel tratto gastroenterico e nel nucleo del tratto solitario del centro del vomito. La formulazione transdermica assicura un lento rilascio del principio farmacologico della durata pari o maggiore a 120 ore. Il farmaco è raccomandato dalle linee-guida MASCC/ESMO e NCCN 2017[7-9].

Caso clinico

Una donna caucasica di 64 anni giunge alla prima osservazione nel febbraio del 2015 per astenia ingravescente associata a stato febbrile insorto nelle due settimane antecedenti. L'esame emocromocitometrico evidenziava i seguenti valori: emoglobina: 11 g/dL; MCV: 100 fl; piastrine: 340x10^3/µL; globuli bianchi: 2,5x10^3/µL; neutrofili: 0,4x10^3/µL; linfociti: 1,4x10^3/µL; monociti: 0,8x10^3/µL. Il restante laboratorio, incluso lo screening infettivologico, risultava in ordine. L'esame obiettivo evidenziava un rallentamento ideo-motorio appena percepibile con restante obiettività neurologica in ordine; assenza di linfonodi superficiali e di organomegalie addominali di significato clinico. La TC total body con mezzo di contrasto escludeva altra patologia di organo. Lo striscio di sangue venoso periferico evidenziava circa il 2% di elementi indifferenziati circolanti (figura 1). Lo striscio di sangue da ago-aspirato midollare risultava diagnostico per leucemia acuta mieloide tipo M2 secondo la vecchia classificazione FAB (figura 2), scarsamente differenziata (NOS) secondo la WHO 2008. La citofluorometria confermava il dato. La citogenetica risultava normale. La biologia molecolare era positiva per la mutazione FLT3-D835. Complessivamente il performance status era buono, ECOG 0 e Karnovsky 90%, ma la storia della malata evidenziava numerose comorbilità di discreto peso clinico. La paziente era stata sottoposta nel 2013 a intervento neurochirurgico di meningioma frontale destro; nel settembre del 2014 era stata ricoverata nel reparto di Neurologia per crisi epilettiche generalizzate subentranti e da allora era in terapia antiepilettica profilattica continuativa con levetiracetam 1 g due volte die per os. Successivamente la paziente era stata ricoverata presso l'UTIC per la comparsa di sintomi e segni suggestivi di infarto acuto del miocardio: angor e dispnea associati a sottoslivellamento del tratto ST in sede antero-laterale e transitoria elevazione degli enzimi cardiaci. La diagnosi di dimissione era stata di sindrome di Tako-Tsubo. Tale sindrome, detta anche cardiomiopatia da stress, colpisce preferenzialmente le donne. Essa è caratterizzata da una transitoria modificazione anatomica dell'apice del ventricolo sinistro, che può verificarsi anche in cuore sano, verosimilmente di origine neurogena e indotta da fattori fisici o emotivi prolungati. Da allora la malata assumeva terapia con betabloccante, diuretico e acido acetilsalicilico. La paziente era affetta, altresì, da sindrome ansioso-depressiva secondaria a peculiari dinamiche familiari; da ipotiroidismo secondario a pregresso Hashimoto in trattamento con terapia sostitutiva; da malattia diverticolare del grosso intestino profilassata con antibioticoterapia mensile e associata a stipsi cronica; da gastrite cronica con frequenti esacerbazioni, malattie che rendevano la malata più fragile di quanto atteso in base al solo parametro dell'età.

Lo stato di fragilità clinica rendeva la paziente unfit alla chemioterapia antiblastica di prima linea ad alta intensità. In riunione collegiale si decideva di avviare la paziente a terapia con azacitidina sottocute iniziata nel febbraio 2015 secondo schedula: 75 mg/m2 die per sette giorni al mese (schema 5+2) ogni ventotto giorni, utilizzando una dose totale die pari a 126 mg. La premedicazione dell'azaciti-

Tabella 1. Emetogenicità dei farmaci chemioterapici selezionati per via endovenosa .

Rischio emetico (incidenza)	Agente chemioterapico
Alto (>90%)	■ Antraciclina più ciclofosfamide ■ Carboplatino AUC ≥4 ■ Carmustina >250 mg/m^2 ■ Cisplatino ■ Ciclofosfamide >1500 mg/m^2 ■ Dacarbazina ■ Doxorubicina ≥60 mg/m^2 ■ Epirubicina >90 mg/m^2 ■ Esametilmelamina ■ Procarbazina
Moderato (31%-90%)	■ Azacitidina ■ Bendamustina ■ Carboplatino AUC <4 ■ Carmustina ≤250 mg/m^2 ■ Ciclofosfamide ≤1500 mg/m^2 ■ Citarabina >200 mg/m^2 ■ Daunorubicina ■ Doxorubicina <60 mg/m^2 ■ Epirubicina ≤90 mg/m^2 ■ Irinotecano ■ Melfalan ■ Metotrexato ≥250 mg/m^2 ■ Oxaliplatino ■ Temozolomide
Basso (10%-30%)	■ Cabazitaxel ■ Citarabina 100-200 mg/m^2 ■ Docetaxel ■ Etoposide ■ Gemcitabina ■ Pemetrexed
Minimo (<10%)	■ Fludarabina ■ Temsirolimus ■ Vinblastina ■ Vincristina ■ Vinorelbina

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Fri, 04 Jul 2025, 03:31:35

dina è stata eseguita con ondansetrone cloridrato 4 mg die endovena in soluzione fisiologica 0,9% 100 ml e metilprednisolone 20 mg endovena die push, somministrati nei trenta minuti antecedenti la somministrazione sottocute del demetilante, con intensificazione del monitoraggio cardiologico. È noto infatti che la valutazione dell'intervallo QTc è consigliata in chi fa uso di alcuni farmaci quale il levetiracetam. Durante il primo ciclo la malata ha manifestato sindrome dispeptica e stipsi ostinata con ridotta aderenza alla terapia. La riduzione del metilprednisolone a 10 mg endovena die e dell'ondansetrone cloridrato a 2 mg endovena die aveva determinato la comparsa di emesi acuta, corretta con metoclopamide e benzodiazepina con scarsi risultati, e di emesi tardiva. Erano seguiti disidratazione, perdita di peso, squilibrio metabolico, cattiva qualità di vita. Successivamente la paziente ha presentato cefalea intermittente scarsamente responsiva a paracetamolo, seguita da un episodio di crisi convulsiva che l'ha portata al ricovero presso il reparto di Neurologia. Dimessa, si è deciso di sospendere la premedicazione della CINV con ondansetrone cloridrato e di iniziare il granisetron a lento rilascio, posizionando il cerotto ventiquattro ore prima dell'inizio del ciclo e rimuovendolo dopo 7 giorni. Non sono comparsi i segni di CINV nonostante il ciclo del farmaco demetilante si estenda a 9 giorni complessivi quando eseguito in regime di day hospital (5 giorni di terapia+2 giorni di sospensione+2 giorni di terapia). Al sesto ciclo di trattamento la rivalutazione di malattia ha evidenziato una risposta parziale in citomorfologia, confermata in citofluorometria, associata a hematological improvement (HI) e a trasfusione indipendenza. Al dodicesimo ciclo la citomorfologia evidenziava una remissione completa di malattia nel midollo, confermata in citofluorometria, a fronte di scarsi effetti collaterali. Al gennaio 2019 la paziente è ancora in risposta di malattia con discreta tolleranza al farmaco. La corretta conduzione della terapia di supporto ha assicurato la massima aderenza alla terapia della AML da parte della paziente.

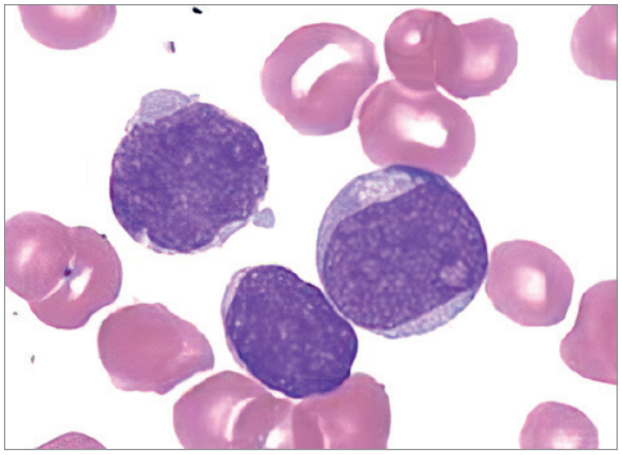

Figura 1. AML: striscio di sangue venoso periferico.

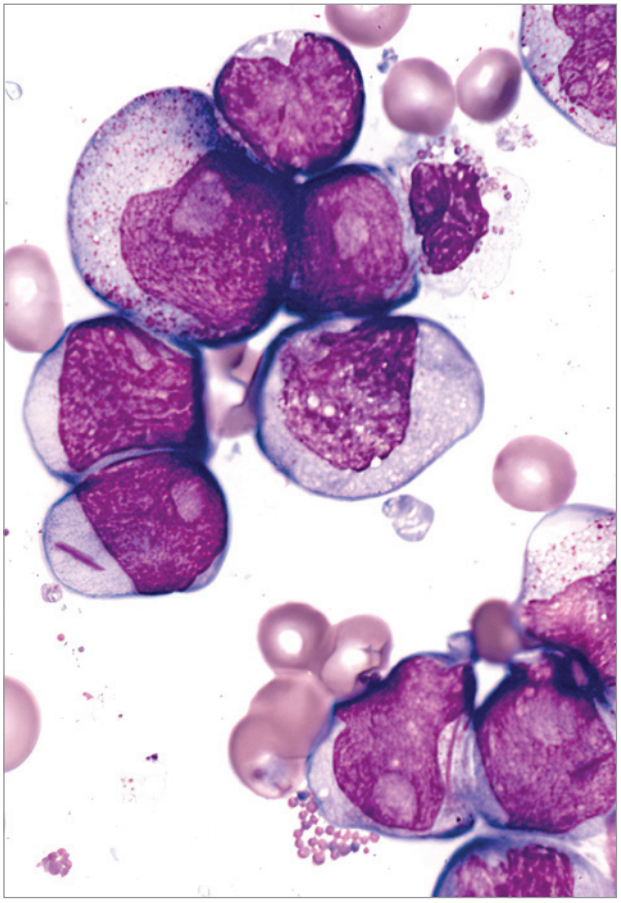

Figura 2. AML: striscio di sangue midollare.

Conclusioni

Il ruolo della terapia ancillare nella gestione degli effetti collaterali da terapia antiblastica è indiscusso. La somministrazione di granisetron transdermico a rilascio prolungato ha permesso una copertura di maggiore durata di azione ma con minore tossicità nel trattamento della CINV indotta dai farmaci a medio potenziale emetogeno. In particolare il sistema a lento rilascio di granisetron risulta molto utile nella terapia ancillare della multiday chemotherapy, consentendo un'aderenza completa alla terapia, una gestione out-patient del malato e una riduzione dei costi di assistenza sanitaria.

Dichiarazioni: questo lavoro è stato realizzato grazie a un contributo non vincolante di Kyowa Kirin.

Conflitto di interessi: l'autore negli ultimi tre anni ha ricoperto il ruolo di supervisor per Celgene. Percepisce diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Fri, 04 Jul 2025, 03:31:35

Bibliografia

1. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood 2016; 127: 53-61.
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2015; 373: 1136-52.
3. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfitness to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. Leukemia 2013; 27: 997-9.
4. Schuh A C, Döhner H, Pleyer L, Seymour JF, Fenaux P, Dombret H. Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia. Clin Rev Oncol Hematol 2017; 116: 159-77.
5. Seymour JF, Buckstein R, Santini V, et al. Efficacy and safety of azacitidine (AZA) versus Conventional Care Regimens (CCR) in patients aged ≥75 years with acute myeloid leukemia (AML) in the phase 3 AZA-AML-001 study. Blood 2016; 128: 2818-2822.
6. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: state of the art. Support Care Cancer 2011; 19 (suppl 1): S43-7.
7. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al.; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 5): v119-33.
8. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al.; PEER investigators. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). Ann Oncol 2012; 23: 1986-92.
9. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw 2017; 15: 883-93.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Anna Lina Piccioni
UOC Ematologia
PO Addolorata
Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata
via Santo Stefano Rotondo 5/A
00184 Roma
E-mail: alpiccioni@hsangiovanni.roma.it