

CONSENSUS REGIONALE CAMPANO SULLA GESTIONE DELL'EMESI NELLE NEOPLASIE SOLIDE

Edizione 2021



PREFAZIONE

Nonostante i numerosi progressi terapeutici realizzati nella gestione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia negli ultimi anni, la CINV (*Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting*) rimane ancora un problema. Tale difficoltà è in parte attribuibile alla scarsa capacità del clinico di apprezzare questi sintomi, dalla capacità di coglierne gli aspetti meno diretti (esempio è la difficoltà di percepire la nausea, sintomo soggettivo riferito dal paziente) e dalla mancata conoscenza o dalla non applicazione delle Linee Guida. Questa *consensus* nasce dall'esigenza da parte del clinico di uniformare il trattamento dell'emesi al fine di ridurre il sovra e il sottotrattamento e di contribuire a una maggiore appropriatezza prescrittiva in questo settore.

Sandro Pignata
Marilena Di Napoli
Piera Maiolino
Daniela Di Gennaro

INDICE

1.	Introduzione	5
1.1	Principi di terapia antiemetica	5
1.2	Fattori di rischio per insorgenza di CINV	5
1.3	Strumenti di misura della CINV	6
2.	Potenziale emetogeno dei singoli agenti chemioterapici	10
3.	Opzioni terapeutiche nella gestione dell'emesi	13
3.1	Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a elevato potere emetogeno: cisplatino	16
3.2	Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a elevato potere emetogeno: regimi AC/EC	18
3.3	Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a moderato potere emetogeno	20
3.4	Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a basso e minimo potere emetogeno	21
3.5	Prevenzione dell'emesi da giorni multipli di chemioterapia (dosi basse e ripetute di cisplatino)	22
3.6	Prevenzione dell'emesi anticipatoria	23
3.7	Prevenzione dell'emesi refrattaria e terapia di salvataggio	23
3.8	Prevenzione dell'emesi indotta da radioterapia	24
4.	Gestione e costi associati alla profilassi antiemetica	28
5.	Linee Guida CINV AIOM, ASCO e MASCC-ESMO	30
6.	Consensus Regionale CINV nelle neoplasie solide	33
7.	Neoplasie testa collo	34
8.	Neoplasie toraco-polmonari	38
9.	Neoplasie del tratto gastroenterico	43
10.	Neoplasie della mammella	58
11.	Neoplasie uro-ginecologiche	66
12.	Tumori rari	82
13.	Tabelle emesi	93
14.	Bibliografia	97

INTRODUZIONE

Circa il 70-80% dei pazienti affetti da neoplasie solide o ematologiche sperimenta la problematica della nausea e del vomito associati ai trattamenti chemioterapici (1). Tali sintomi intervengono spesso in maniera concomitante e rappresentano la più frequente tossicità associata a chemioterapia, tanto da essere considerati, nell'immaginario collettivo, quasi come un suo effetto imprescindibile. Nella maggior parte dei casi sono generalmente autolimitanti, o ben controllati dai trattamenti farmacologici oggi a disposizione. Tuttavia, se non prevenuti e/o controllati nel tempo, possono essere responsabili sia di scarsa *compliance* del paziente al trattamento chemioterapico in atto, tale da limitarne la corretta prosecuzione e/o il completamento, sia di complicanze cliniche potenzialmente severe, che talvolta richiedono cure aggiuntive fino all'ospedalizzazione del paziente, con conseguente marcato impatto sui costi (2). Da un'indagine pubblicata nel 2004, condotta su un elevato numero di pazienti affetti da patologie ematologiche, è emerso come, fra le principali preoccupazioni di chi doveva intraprendere un trattamento chemioterapico, la nausea occupasse un ruolo predominante (3). Una corretta gestione della nausea e del vomito associati ai trattamenti chemioterapici (*chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV*) e l'applicazione delle Linee Guida *evidence-based* permetterebbero un migliore controllo degli stessi, con costi contenuti e scarsi effetti collaterali, cosa che nella pratica clinica spesso non avviene, come dimostrato da un importante studio clinico (4). Sebbene negli ultimi vent'anni il miglioramento dei farmaci a disposizione abbia determinato una riduzione nell'incidenza del vomito, la nausea resta una delle complicanze più frequenti della chemioterapia, con un'incidenza che varia dal 30 al 60% dei pazienti (5).

La CINV rimane pertanto un problema rilevante e deve inoltre essere sempre considerato come un campo aperto di ricerca, dal momento che anche i migliori trattamenti oggi disponibili comunque non consentono il completo controllo nel 100% dei casi. Questo documento, elaborato con il contributo dalla maggior parte delle oncologie campane, rappresenta il consenso sull'impiego dei farmaci antiemetici per i vari schemi di chemioterapia in uso nella Regione, e intende essere un riferimento nella pratica quotidiana per oncologi e farmacisti.

1.1 PRINCIPI DI TERAPIA ANTIEMETICA

Esistono tre differenti tipi di emesi che, avendo caratteristiche diverse, richiedono un approccio profilattico e terapeutico differente. Si distingue pertanto in:

- **Emesi acuta.** Insorge nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del farmaco antitumorale: in alcuni casi, l'emesi è limitata a tale intervallo di tempo, ma in altri si protrae nei giorni successivi.
- **Emesi ritardata.** È definita "ritardata" l'emesi che, indipendentemente da quanto avvenuto nelle prime 24 ore, si verifica a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia, può persistere per alcuni giorni e a volte fino al ciclo successivo di chemioterapia. È di solito meno intensa dell'emesi acuta, ma può protrarsi per diversi giorni e può condurre il paziente a un ridotto introito di liquidi e cibo, con conseguente peggioramento del *performance status*.
- **Emesi anticipatoria.** Insorge immediatamente prima della somministrazione della chemioterapia in pazienti con pregressa esperienza di emesi acuta o ritardata. La nausea e/o il vomito anticipatori si verificano nel 18-57% dei casi e la nausea risulta più frequente del vomito. Essendo una risposta condizionata, può comparire durante l'infusione della chemioterapia o in particolari situazioni o luoghi che ne scatenino l'insorgenza (struttura ospedaliera, stanza di degenza, ambulatorio del medico, ecc.).

1.2 FATTORI DI RISCHIO PER INSORGENZA DI CINV

I fattori di rischio predisponenti all'insorgenza della CINV possono essere fundamentalmente correlati sia alle caratteristiche del paziente, sia al potere emetogeno degli schemi chemioterapici utilizzati (**Tabella 1**).

Sono considerati fattori di rischio correlati al paziente (6):

- Età inferiore ai 50 anni
- Sesso femminile
- Nessuno o scarso consumo di bevande alcoliche (pazienti con una storia di abuso alcolico cronico presentano un maggior controllo di nausea e vomito; pare infatti che l'abuso alcolico renda i diversi recettori coinvolti nel riflesso del vomito meno sensibili all'azione dei farmaci chemioterapici)
- Predisposizione alla cinetosi
- Ansia
- Depressione
- Precedenti episodi di nausea e vomito indotti da chemioterapia.

I fattori di rischio correlati al trattamento sono essenzialmente (6, 7):

- Emetogenicità degli antitumorali o dei regimi impiegati (nausea e vomito aumentano all'aumentare della dose di chemioterapia e con le diverse modalità di somministrazione; per es. l'infusione in bolo o in un breve periodo di tempo del chemioterapico produce un'emesi più importante rispetto a dosi frazionate o in infusione continua)
- Dosaggio degli antitumorali

1.2 STRUMENTI DI MISURA DELLA CINV

Gli strumenti di misura utilizzati per misurare la CINV sono essenzialmente tre: il CTCAE, il MAT e il RINVR.

Il CTCAE (Common Toxicity Criteria Adverse Events) del National Cancer Institute (NCI) nella sua versione più recente (versione 4.03 del 2010) è una scala utilizzata dal medico, che consente di graduare il sintomo in maniera semplice e veloce sulla base della presentazione clinica dello stesso. Il limite di tale strumento è legato al fatto che spesso si crea un divario tra la valutazione del sintomo fornita dal clinico e la percezione dello stesso sintomo da parte del paziente (**Figura 1**) (8).

Il MAT (Multinational Association of Supportive Care in Cancer Antiemesis Tool) (9) e il RINVR (Rhode Index of Nausea, Vomiting and Retching) (10) sono invece strumenti basati sulla possibilità del paziente di autoriferire il sintomo soggettivo, pertanto permettono di definire in maniera più ampia e completa l'entità del sintomo e possono risultare molto utili al medico per pianificare una terapia antiemetica non solo nell'immediato ma a lungo termine, con un approccio più integrato (**Figura 2e3**).

Tabella 1.

Principali fattori determinanti l'insorgenza di nausea e vomito indotti da chemioterapia

Chemioterapia

- Potenziale ematogeno dei farmaci usati
- Dose
- Schema di somministrazione
- Via di somministrazione

Caratteristiche dei pazienti

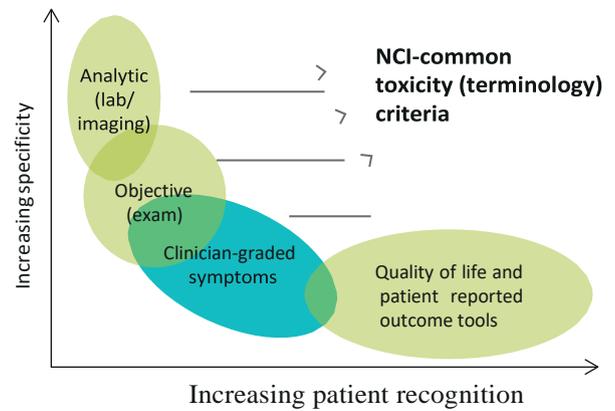
- Età
- Sesso
- Uso di alcol
- Controllo dell'emesi in precedente chemioterapia

Farmaci antiemetici

- Dose
- Schema di somministrazione
- Combinazioni
- Via di somministrazione

Figura 1.

Integrazione degli strumenti di valutazione del sintomo



Mod.
da(8).

Figura 2.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer Antiemesis Tool (MAT)

Please fill this out the day after chemotherapy on:

Day Month Day of the Week

Nausea and Vomiting
during the first 24 hours after chemotherapy:
 (This page refers to the first 24 hours following chemotherapy):

1) In the 24 hours since chemotherapy, did you have any vomiting? Yes No
(Select one)

2) If you vomited in the 24 hours since chemotherapy, how many times did it happen?
(Write the number of times in this box)

3) In the 24 hours since chemotherapy, did you have any nausea? Yes No
(Select one)

4) If you had nausea, please circle or enter the number that most closely resembles your experience.
 How much nausea did you have in the last 24 hours?
(Write the number in this box)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 None As much as possible

This page asks about the period from the day after to 4 days after chemotherapy.
 So it asks about the time after the first 24 hours.

Day Month Day of the Week

Delayed Nausea and Vomiting

5) Did you vomit 24 hours or more after chemotherapy? Yes No
(Select one)

6) If you vomited during this period, on how many days did it happen?
(Write the number of times in this box)

7) Did you have any nausea 24 hours or more after chemotherapy? Yes No
(Select one)

8) If you had nausea, please circle or enter the number that most closely resembles your experience.
 How much nausea did you have over this time period?
(Write the number in this box)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 None As much as possible

Figura 3.

Rhode Index of Nausea, Vomiting and Retching (RINVR)

Date Time

Year Month Day A.M/P.M Hour Minute

Rhodes index of nausea, vomiting and retching (6 hours after surgery)										
1. In the last 6 hours, I threw up () times.	7 or more	<input type="checkbox"/>	5-6 times	<input type="checkbox"/>	3-4 times	<input type="checkbox"/>	1-2 times	<input type="checkbox"/>	I did not throw up	<input type="checkbox"/>
2. In the last 6 hours, from retching or dry heaves have felt () distress.	No	<input type="checkbox"/>	Mild	<input type="checkbox"/>	Moderate	<input type="checkbox"/>	Great	<input type="checkbox"/>	Severe	<input type="checkbox"/>
3. In the last 6 hours, from vomiting or throwing up, I have felt () distress.	Severe	<input type="checkbox"/>	Great	<input type="checkbox"/>	Moderate	<input type="checkbox"/>	Mild	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
4. In the last 6 hours, I have felt nauseated or sick at my stomach ().	Not at all	<input type="checkbox"/>	1 hour or less	<input type="checkbox"/>	2-3 hours	<input type="checkbox"/>	4-6 hours	<input type="checkbox"/>	More than 6 hours	<input type="checkbox"/>
5. In the last 6 hours, from nausea/sickness at my stomach, I have felt () distress.	No	<input type="checkbox"/>	Mild	<input type="checkbox"/>	Moderate	<input type="checkbox"/>	Great	<input type="checkbox"/>	Severe	<input type="checkbox"/>
6. In the last 6 hours, each time I threw up I produced a () amount.	Very large (3 cups or more)	<input type="checkbox"/>	Large (2-3 cups)	<input type="checkbox"/>	Moderate (1/2-2 cups)	<input type="checkbox"/>	Small (up to 1/2 cup)	<input type="checkbox"/>	I did not throw up	<input type="checkbox"/>
7. In the last 6 hours, I have felt nauseated or sick at my stomach () times.	7 or more	<input type="checkbox"/>	5-6 times	<input type="checkbox"/>	3-4 times	<input type="checkbox"/>	1-2 times	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
8. In the last 6 hours, I have had periods of retching or dry heaves without bringing anything up () times.	No	<input type="checkbox"/>	1-2 times	<input type="checkbox"/>	3-4 times	<input type="checkbox"/>	5-6 times	<input type="checkbox"/>	7 or more	<input type="checkbox"/>

2. POTENZIALE EMETOGENO DEI SINGOLI AGENTI CHEMIOTERAPICI

La *Consensus Conference* sugli antiemetici del *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e dell'*European Society of Medical Oncology* (ESMO), che si è tenuta a Copenaghen il 28 giugno 2015, ha aggiornato la precedente classificazione (11) dei farmaci antitumorali in base al loro potenziale emetogeno.

Il potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali, distinti anche in relazione alla via di somministrazione utilizzata (parenterale o orale), sono stati pertanto classificati in 4 gruppi di rischio, sulla base del rischio percentuale di emesi nella teorica assenza di profilassi (**Tabella 2 e 3**):

- **Alto** (rischio di emesi >90%)
- **Moderato** (tra 30 e 90%)
- **Basso** (tra 10 e 30%)
- **Minimo** (<10%)

Tale classificazione non considera che di molti farmaci non si conoscono le caratteristiche emetogene (frequenza, intensità, durata, tempo di insorgenza dopo la somministrazione, ecc.) né che l'emesi indotta da un farmaco antitumorale varia anche in base alla sua eventuale combinazione con altri farmaci antitumorali, alla dose, alla durata dell'infusione e ad alcune caratteristiche dei pazienti (quali sesso, età, precedente esperienza di emesi durante la gravidanza, cinetosi, ecc.). Molti dei nuovi farmaci antitumorali sono usati per via orale; in questi casi il loro potenziale emetogeno è stato classificato sull'intero ciclo di terapia e non sulla base di singola somministrazione come per i farmaci per via parenterale

Tabella 2.

Potenziale emetogeno agenti chemioterapici (somministrati per via parenterale)		
Grado	Agente	Frequenza emesi
Alto	Cisplatino $\geq 50 \text{ mg/m}^2$, Regimi AC o EC (in pz con ca mammella), Carmustina, Ciclofosfamide $> 1,500 \text{ mg/m}^2$, Dacarbazina, Mecloretamina, Streptozocina	$> 90\%$
Moderato	Alentuzumab, Azacitidina, Bendamustina, Carboplatino, Clofarabina, Ciclofosfamide $\leq 1,500 \text{ mg/m}^2$, Citarabina $> 1 \text{ gr/m}^2$, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina $\leq 90 \text{ mg/m}^2$, Idarubicina, Ifosfamide, Irinotecan, Oxaliplatino, Romidepsina, Temozolomide, Thiotepa, Trabectedina	30-90%
Basso	Aflibercept, Belinostat, Blinatumomab, Bortezomib, Brentuximab, Cabazitaxel, Carfilzomib, Catumaxumab, Cetuximab, Citarabina $\leq 1000 \text{ mg/m}^2$, Docetaxel, Doxorubicina liposomiale peghilata, Eribulina, Etoposide, 5-Fluorouracile, Gemcitabina, Ipilimumab, Ixabepilone, Metotrexate, Mitomicina, Mitoxantrone, Paclitaxel-albumina, Paclitaxel, Panitumumab, Pemetrexed, Pertuzumab, Temsirolimus, Topotecano, Trastuzumab-emtansine, Vinflunina	10-30%
Minimo	Bevacizumab, Bleomicina, Busulfano, 2-Clorodeossadenosina, Cladribina, Fludarabina, Nivolumab, Ofatumumab, Pembrolizumab, Pixantrone, Pralatrexate, Rituximab, Trastuzumab, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina	$< 10\%$

Tabella 3.

Potenziale emetogeno agenti chemioterapici (somministrati per via orale)

Grado	Agente	Frequenza emesi
Alto	Exametilmelamina, Procarbazina	>90%
Moderato	Bosutinib, Ceritinib, Crizotinib, Ciclofosfamide, Imatinib, Temozolomide, Vinorelbina	30-90%
Basso	Afatinib, Axitinib, Capecitabina, Dabrafenib, Dasatinib, Everolimus, Etoposide, Fludarabina, Ibrutinib, Idelalisib, Lapatinib, Lenalidomide, Olaparib, Nilotinib, Pazopanib, Ponatinib, Regorafenib, Sunitinib, Talidomide, Tegafur uracile, Rucaparib, Niraparib, Vandetanib, Vorinostat	10-30%
Minimo	Clorambucil, Erlotinib, Gefitinib, Idrossiurea, L-fenilalanina, Melfalan, Metotrexato, Promalidomide, Ruxolitinib, Sorafenib, 6 –Tioguanina, Vemurafenib, Vismodegib	<10%

3. OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DELL'EMESI

Ai fini di un'adeguata protezione dall'emesi, è necessario iniziare una profilassi antiemetica prima del trattamento chemioterapico e proseguirla per tutto il periodo di attività emetica dei farmaci chemioterapici utilizzati, considerando d'altra parte che la somministrazione quotidiana di antiemetici non trova indicazione (in quanto rappresenterebbe un sovratrattamento) per quei farmaci ad assunzione continuativa e caratterizzati da un basso o minimo potere emetogeno (per es. imatinib).

I farmaci antiemetici possono essere somministrati per via orale, rettale, endovenosa o intramuscolare ed è stato dimostrato che la somministrazione per via transdermica, di recente introduzione, rappresenta una via di somministrazione alternativa e ben tollerata impiegabile in tutti quei pazienti che, per diverse ragioni, non riescono ad assumere il farmaco *per os* (per es. pazienti affetti da neoplasie del distretto cervico-facciale) o si dimostrano non complianti alle altre modalità di somministrazione.

In generale la terapia antiemetica si avvale di farmaci con diversi meccanismi di azione combinati tra loro, che sono di seguito elencati:

- **Antagonisti dei recettori della serotonina (5-HT₃):** ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron e palonosetron si sono dimostrati tutti efficaci nel controllo dell'emesi da chemioterapia (12). Nonostante tutti concordino che i 5-HT₃ antagonisti vadano somministrati in dose singola immediatamente prima della chemioterapia, c'è un'ampia differenza nelle dosi singole approvate per via endovenosa. Negli Stati Uniti la dose approvata di granisetron è di 1 mg rispetto ai 3 mg approvata in Europa, per contro la dose di ondansetron approvata negli Stati Uniti è di 32 mg/die, ben 4 volte più alta rispetto alla dose approvata in Europa (8 mg). Uno studio condotto in Europa ha infatti evidenziato che con dosi superiori di ondansetron si verificava un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT corretto, che era causa di aritmie potenzialmente pericolose. Per tale motivo gli enti regolatori europei, dal giugno 2012, hanno ridotto la dose singola massima di ondansetron a 16 mg. Il palonosetron che ha un'emivita molto lunga (circa 40 ore), è stato confrontato in tre studi con l'ondansetron ed il granisetron in pazienti sottoposti a cisplatino. In tutti e tre gli studi non vi erano differenze nella percentuale di risposte complete (non vomito né terapia di salvataggio) ottenute nelle prime 24 ore. Due dei tre studi evidenziavano però una percentuale di risposte complete superiori nei giorni 2-5 con il palonosetron.

Nella Tabella 4 sono riportate le dosi, la via e la modalità di somministrazione dei 5-HT₃. Gli effetti collaterali più frequenti con l'uso di 5-HT₃ antagonisti sono rappresentati dalla cefalea (da lieve a moderata) e dalla costipazione.

- **Antagonisti del recettore per la neurokinina 1 (NK-1):** aprepitant, fosaprepitant, netupitant e rolapitant (**Tabella 5**) (13, 14). L'aprepitant è stato il primo farmaco tra gli antagonisti del recettore per la NK-1 a essere approvato per l'impiego nella pratica clinica, e si è dimostrato efficace nel ridurre sia l'emesi acuta che ritardata, sia con farmaci altamente che moderatamente emetizzanti (15). La modalità di somministrazione dell'aprepitant è orale, alla dose di 125 mg il primo giorno e 80 mg il secondo e terzo giorno (16). Nel 2011 è stato approvato un profarmaco dell'aprepitant, il fosaprepitant (17, 18) che, somministrato per via endovenosa solo al giorno 1, viene convertito in 30 minuti in aprepitant (nello specifico, una dose di 115 mg di fosaprepitant è equivalente a 125 mg di aprepitant, e una dose di 150 mg di fosaprepitant al giorno 1 si è dimostrata di pari efficacia rispetto alle 3 somministrazioni di aprepitant ai giorni 1,2 e 3). Di recente sviluppo sono due nuovi antagonisti dei recettori NK1: il netupitant (19) (in commercio sotto forma di NEPA, costituito dall'associazione di netupitant 300 mg e palonosetron 0.50 mg) e il rolapitant (21). Il netupitant è un nuovo antagonista, altamente selettivo, del recettore della sostanza P, in grado di saturare con una percentuale del

90% i recettori NK1 e con un'emivita più lunga rispetto ad aprepitant (96 ore versus 9-13 ore). Il rolapitant è un altro antagonista selettivo del recettore NK1 che viene somministrato alla dose di 180 mg per os in un'unica somministrazione. A differenza degli altri antagonisti dell'NK1, il rolapitant (non ancora rimborsato in Italia) non è un induttore o un inibitore del CYP3A4, per cui, quando somministrato in aggiunta al desametasone, non è necessario ridurre il dosaggio di quest'ultimo come avviene nel caso di aprepitant, fosaprepitant e netupitant. Gli effetti collaterali di questi farmaci sono lievi e poco frequenti e sono rappresentati soprattutto da fatigue, costipazione, singhiozzo e cefalea.

- **Corticosteroidi.** Il meccanismo con cui i corticosteroidi esplicano la loro azione antiemetica non è chiaro. La loro efficacia è stata però confermata in numerosi studi clinici, che hanno validato l'impiego degli stessi sia nei pazienti che ricevano chemioterapie a moderato sia elevato potere emetogeno (**Tabella 6**). I corticosteroidi più usati sono il desametasone (26) e il metilprednisolone, mentre meno frequente è l'impiego del prednisone. È ormai largamente accettato l'uso del desametasone e uno studio randomizzato di *dose finding* ha individuato la dose di 8 mg in singola somministrazione come dose ottimale nella prevenzione dell'emesi acuta indotta da chemioterapia moderatamente emetogena (27). Un recente studio prospettico presentato all'ASCO 2015 ha valutato l'incidenza di insufficienza surrenalica secondaria alla somministrazione del desametasone come antiemetico per la prevenzione dell'emesi acuta e ritardata indotta da chemioterapia altamente e moderatamente emetogena (23). Nello studio coreano i pazienti da sottoporre a trattamento chemioterapico erano sottoposti preliminarmente a un test rapido di stimolazione dell'ACTH per escludere quelli con insufficienza surrenalica. Sono entrati nello studio 350 pazienti che sono stati trattati con desametasone per almeno tre giorni per ogni ciclo di chemioterapia. Di questi, 56 presentavano una insufficienza surrenalica a 3 e 6 mesi dopo la prima dose di desametasone come antiemetico (16% di incidenza). Tale dato va tenuto presente, in quanto la percentuale riportata è clinicamente rilevante.
- **Altri farmaci antiemetici.** Diversi farmaci venivano impiegati nel tentativo di controllare l'emesi da chemioterapia, prima dell'introduzione dei 5-HT3 antagonisti. Tra questi, la metoclopramide, antagonista dei recettori per la dopamina, e le fenotiazine (proclorperazina, prometazina) risultano efficaci solo in pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici con moderato o basso potenziale emetogeno. La dose di metoclopramide utilizzabile è di 10 mg 3 volte al giorno e non 20 mg 4 volte al giorno (dose raccomandata nello studio registrativo), in quanto esiste una delibera EMA recepita da AIFA che vieta l'utilizzo del farmaco a questo dosaggio più elevato, a causa di gravi effetti indesiderati di tipo neurologico (per es. sindromi extrapiramidali). Le benzodiazepine vengono impiegate solo nell'emesi anticipatoria, sfruttando il loro effetto sedativo e ansiolitico. Interessanti sono i dati che derivano da uno studio randomizzato, pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, che documentano l'efficacia dell'antipsicotico olanzapina quando aggiunta alla combinazione di farmaci antiemetici nel miglioramento del controllo di nausea e vomito indotti da chemioterapia (29).

Tabella 4

Dose, via e modalità di somministrazione dei 5-HT3 nella prevenzione dell'emesi acuta

Farmaco	Dose giornaliera	Modalità di somministrazione	Via
Ondansetron	8 mg o 0.15 mg/kg	Dose singola	ev
	16 mg tot	Dose singola	orale
Granisetron	1 mg o 0.01 mg/kg	Dose singola	ev
	1 mg	Dose singola	transdermica
	1 mg		orale
Tropisetron	5 mg	Dose singola	ev
	5 mg	Dose singola	orale
Dolasetron	100 mg	Dose singola	Orale
Palonosetron	0.25 mg	Dose singola	ev
	0.50 mg	Dose singola	orale

Tabella 5.

Dose, via e modalità di somministrazione degli antagonisti dei recettori NK1 nell'emesi acuta e ritardata

Farmaco	Via di somministrazione	Emesi acuta	Emesi ritardata
Aprepitant	orale	125 mg q1	80 mg/die q 2-3
Fosaprepitant	ev	150 mg q1	-
Netupitant	orale	300 mg (combinato a 0.50 mg di palonosetron)	-
Rolapitant	orale	180 mg	-

Tabella 6.

Dose raccomandata dei corticosteroidi nell'emesi acuta e ritardata

Desametasone	Emesi acuta	Emesi ritardata
Rischio elevato	20 mg tot (12 mg totali se in associazione ad aprepitant, fosaprepitant, netupitant)	8 mg/bid per 3-4 giorni (8 mg/die se in associazione con aprepitant, fosaprepitant, netupitant)
Rischio moderato	8 mg tot	8 mg/die per 2-3 giorni (alcuni preferiscono 4 mg/bid)
Rischio basso	4-8 mg/die	Non raccomandato

3.1 PREVENZIONE DELL'EMESI CON FARMACI CHEMIOTERAPICI A ELEVATO POTERE EMETOGENO: CISPLATINO

a) Prevenzione dell'emesi acuta: Fino a pochi anni fa, lo standard terapeutico per la prevenzione dell'emesi acuta da farmaci altamente emetizzanti era rappresentato dalla combinazione di desametasone e 5-HT3 antagonisti.

Nel 2003 sono stati pubblicati due studi randomizzati multicentrici, condotti in doppio cieco, che hanno valutato l'aggiunta di

aprepitant, antagonista del recettore NK1, alla terapia standard (desametasone e 5-HT3 antagonista) nel trattamento con chemioterapia a elevato potenziale emetogeno. In entrambi gli studi è stata confermata l'efficacia della combinazione a tre farmaci nel controllo del vomito da chemioterapia, anche se nessuna differenza statisticamente significativa veniva evidenziata nel controllo della nausea. In seguito a tali evidenze, l'associazione di desametasone (12 mg ev), 5-HT3 antagonisti e aprepitant può essere considerato l'attuale standard terapeutico nella prevenzione dell'emesi indotta da farmaci a elevato potere emetogeno (14, 15).

La dose ottimale dell'aprepitant (125 mg os 1 ora prima della somministrazione del cisplatino) è stata identificata sulla base di uno studio di *dose-finding* (16). Aprepitant o il suo profarmaco, fosaprepitant (17), in combinazione a un 5-HT3 antagonista e al desametasone, sono considerati attualmente il trattamento di scelta per prevenire l'emesi acuta da cisplatino alla luce dei risultati dello studio di Grunberg (18) che ha confrontato un regime per via orale di aprepitant, somministrato in 3 giorni (125 mg il giorno 1 e 80 mg i giorni 2-3) con una singola dose endovenosa di fosaprepitant (150 mg il giorno 1). Ambedue i regimi associavano nel giorno 1 desametasone 12 mg (invece di 20 mg a causa della suddetta interazione farmacocinetica con l'aprepitant, che aumenta i livelli plasmatici di desametasone di oltre due volte) per via orale e ondansetron 32 mg ev. Nei giorni 2-4 i pazienti trattati con aprepitant ricevevano in associazione anche desametasone per os 8 mg die, mentre quelli trattati con fosaprepitant erano sottoposti a desametasone 8 mg os il giorno 2 e 8 mg due volte al giorno nei giorni 3 e 4. In 2247 pazienti, sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino, il fosaprepitant, somministrato per via endovenosa, presentava una risposta completa simile all'aprepitant *per os* nel giorno 1 (89 versus 88%), nei giorni 1-5 (71.9 versus 72.3%) e nei giorni 2-5 (74.3 versus 74.2%, rispettivamente). Più di recente, sono stati sviluppati altri due antagonisti dei recettori NK1, il netupitant (NEPA, in combinazione in unica compressa con palonosetron 0,5 mg), ed il rolapitant. Il NEPA è stato oggetto di uno studio *dose-finding*, condotto in doppio cieco, in pazienti sottoposti a cisplatino, che ha valutato tre livelli di dose di netupitant (100 mg, 200 mg e 300 mg) in circa 700 pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino. Il NEPA era associato a desametasone e la profilassi nel braccio di controllo (nel quale i pazienti non ricevevano un NK1 antagonista) era rappresentata da palonosetron + desametasone. Tutte e tre le dosi di netupitant erano superiori a palonosetron nei giorni 1-5 e 2-5 e la dose di 300 mg di netupitant è stata scelta per lo studio di fase III eseguito in pazienti con carcinoma della mammella sottoposte ad antracicline + ciclofosfamide, in quanto questa dose era significativamente superiore al palonosetron anche nel giorno 1 e presentava un numero superiore di pazienti con assenza sia di vomito sia di nausea e protezione completa del vomito nei giorni 1-5 (19). Successivamente uno studio doppio cieco randomizzato ha valutato la tossicità di una formulazione endovena di NEPA, il fosnetupitant, (netupitant 235 mg più palonosetron 0,25 mg) rispetto alla formulazione orale di NEPA, ambedue associate a desametasone nei giorni 1-4 in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia altamente emetogena. In 404 pazienti l'incidenza ed il tipo di effetti collaterali erano simili nei due gruppi (complessivamente 12,8% con fosnetupitant e 11,4% con NEPA os; il più frequente evento avverso era la costipazione, riportata rispettivamente nel 6,4% e nel 6,0% dei pazienti (20).

Il rolapitant è stato valutato in pazienti trattati con cisplatino in due studi randomizzati, condotti in doppio cieco, aventi lo stesso disegno e pubblicati in un unico articolo (21). Entrambi hanno confrontato granisetron 1µg/kg ev + desametasone 20 mg nel giorno 1 e 8 mg os due volte al giorno nei giorni 2-4 + placebo versus granisetron + desametasone (stessa schedula e dose) + rolapitant 180 mg per via orale. Nel braccio sperimentale la dose di desametasone non era ridotta perché, come detto, il rolapitant, a differenza degli altri NK1 antagonisti, non è un induttore o un inibitore del CYP3A4. La risposta completa è

risultata essere significativamente superiore con rolapitant nei giorni 2-5 (nell'emesi ritardata: *endpoint* primario) in ambedue gli studi (73 versus 58% e 70 versus 62%) ma non nel giorno 1 (tale vantaggio emergeva solo in uno dei due studi). Combinando i risultati dei due studi risultava che l'aggiunta del rolapitant aumentava significativamente l'efficacia del granisetron e desametasone, con effetti collaterali simili (21). Limite dello studio è sicuramente l'utilizzo nel braccio di controllo di placebo, scelta anacronistica se consideriamo che aprepitant è approvato in associazione da vari anni. Una formulazione ev di rolapitant è stata approvata dalla FDA sulla base di una bioequivalenza farmacocinetica con la formulazione per os. Dopo un mese dalla commercializzazione sono stati segnalati shock anafilattici e altre gravi reazioni di ipersensibilità che hanno determinato un'avvertenza della FDA e la decisione di sospendere la distribuzione della formulazione ev da parte della casa produttrice. Per identificare differenze di efficacia e tossicità tra i tre NK1 antagonisti sono necessari studi di confronto e il primo di tali studi è stato recentemente pubblicato. Si tratta di uno studio di fase III di non inferiorità, doppio cieco, double-dummy, che ha confrontato netupitant, palonosetron e desametasone (braccio sperimentale) versus aprepitant giorni 1-3, granisetron e desametasone (braccio standard) in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino ≥ 50 mg/m² (22). L'endpoint primario era la risposta completa nei giorni 1-5. Sono entrati nello studio 834 pazienti. Il trattamento con netupitant, palonosetron e desametasone è stato dimostrato non inferiore al trattamento standard (risposte complete nel 73,8% versus 72,4% nei giorni 1-5, 84,5% versus 87,0% nel giorno 1 e 77,9% versus 74,3% nei giorni 2-5). Anche la percentuale di pazienti con no vomito e con nausea non significativa (VAS < 25) era simile. Gli effetti collaterali non erano significativamente differenti tra i due trattamenti.

Tra il 2016 e il 2019 sono state pubblicate anche diverse revisioni sistematiche e metanalisi che confermano il vantaggio dell'aggiunta degli NK1 antagonisti nella prevenzione dell'emesi da farmaci altamente emetogeni [23-25]. La scelta tra N-KI dovrebbe essere basata anche sul loro rispettivo costo di acquisto. Dal 2019 aprepitant è diventato farmaco generico.

Un interessante studio di fase II è stato presentato all'ASCO 2015 in 40 pazienti affette da tumore ginecologico sottoposte a chemioterapia a base di cisplatino in cui l'olanzapina, farmaco neurolettico che agisce su numerosi neurotrasmettitori coinvolti nella nausea e nel vomito, è stata associata alla combinazione standard di aprepitant, palonosetron e desametasone (29). L'olanzapina era somministrata alla dose di 5 mg al giorno a partire dal giorno prima della chemioterapia e ripetuta per 5 giorni al momento di coricarsi con un tasso di risposte complete pari al 97.5% delle pazienti il giorno 1, 95% nei giorni 2-5 e 92.5% nei giorni 1-5. Lo studio di fase III randomizzato, doppio cieco, pubblicato a luglio 2016 sul New England Journal of Medicine (29), ha dimostrato un'alta percentuale di risposte complete e un'alta protezione di nausea in pazienti sottoposte a cisplatino o a chemioterapie con AC quando l'olanzapina, alla dose di 10 mg/die era associata a un 5-HT₃ antagonista, al desametasone e a un NK1 antagonista. Il punto positivo dello studio è che aveva come endpoint primario la nausea, a differenza della maggior parte degli studi registrativi, e l'olanzapina sembra essere utile nella profilassi della nausea ritardata, in quanto è risultata essere superiore a fosaprepitant e ad aprepitant. Un limite clinico del suddetto risultato è rappresentato dalla dose di 10 mg impiegata nello studio, che è risultata essere correlata a un elevato tasso di sedazione (mentre minore dovrebbe risultare la sedazione con la dose di 5 mg). In conclusione, per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapie altamente emetogene è raccomandata una combinazione a tre farmaci includente 5-HT₃ antagonista, desametasone e un NK1 antagonista somministrata prima della chemioterapia. La dose di desametasone da utilizzare, sia orale sia endovenosa, è di 12 mg/die se in associazione ad aprepitant, netupitant o fosaprepitant, 20 mg/die se in associazione a rolapitant.

b) Prevenzione dell'emesi ritardata. Per i farmaci a elevato potere emetogeno, il rischio di sviluppare emesi ritardata risulta elevato. Prima dell'introduzione dei farmaci antagonisti del recettore NK1, lo standard era rappresentato dall'associazione di desametasone e metoclopramide oppure desametasone e 5-HT3 antagonisti, iniziati 24 ore dopo il trattamento chemioterapico, per un minimo di 3 giorni. Per i trattamenti contenenti cisplatino però, la protezione completa si verificava solo nel 50-60% dei casi. Negli studi pubblicati nel 2003, il desametasone veniva confrontato, nella prevenzione dell'emesi ritardata, con l'associazione di aprepitant e desametasone (14, 15). I risultati erano a favore del trattamento di associazione per il controllo del vomito, senza differenze significative nei riguardi della nausea. Purtroppo in questi studi non è stato utilizzato il trattamento standard per la profilassi dell'emesi ritardata e, per definire il ruolo dell'aprepitant nel controllo del vomito ritardato, si sono resi necessari altri studi di confronto in cui tutti i pazienti siano sottoposti al trattamento standard per l'emesi acuta (aprepitant + 5-HT3 antagonista + desametasone) e randomizzati a ricevere desametasone + metoclopramide o aprepitant + desametasone a partire dalle 24 ore dalla somministrazione di cisplatino. Di recente pubblicazione è uno studio randomizzato (31) condotto in doppio cieco che ha arruolato 288 pazienti che ricevevano per il vomito acuto, al giorno 1, la combinazione standard a 3 farmaci (aprepitant 125 mg os, desametasone 12 mg ev e palonosetron 0.25 mg ev) in entrambi i bracci di studio. Dopo 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia, i pazienti erano invece randomizzati a ricevere metoclopramide 20 mg *per os* 4 volte/die + desametasone 8 mg *per os* 2 volte/die nei giorni 2-4, oppure aprepitant 80 mg *per os*/die nei giorni 2-3 + desametasone 8 mg *per os*/die nei giorni 2-4. Lo studio voleva dimostrare che l'aprepitant inducesse almeno un 12% in più di risposte complete dal vomito ritardato. La risposta completa (no vomito né terapia di salvataggio) è risultata simile nelle prime 24 ore quando i pazienti ricevevano la stessa terapia antiemetica. Nei giorni 2-5 la risposta completa è risultata altresì non significativamente diversa (80.3% con aprepitant + desametasone versus 82.5% con metoclopramide + desametasone). Va sottolineato comunque che lo studio è stato interrotto dopo la randomizzazione di un numero di pazienti inferiore rispetto a quello programmato, e quindi la potenza nel documentare la maggiore efficacia dell'aprepitant era subottimale, con una maggiore possibilità di risultato falso negativo.

Con il suddetto limite metodologico, l'aprepitant non è risultato superiore alla metoclopramide nella profilassi dell'emesi ritardata da cisplatino, quando somministrato ai giorni 2 e 3 in pazienti che abbiano già ricevuto la prima dose di aprepitant al giorno 1, ma ottiene simile efficacia e tossicità della metoclopramide, con un costo maggiore.

In conclusione, i pazienti che hanno assunto la tripletta come profilassi dell'emesi acuta dovrebbero ricevere solo desametasone + aprepitant oppure desametasone + metoclopramide.

3.2 PREVENZIONE DELL'EMESI CON FARMACI CHEMIOTERAPICI A ELEVATO POTERE EMETOGENO: REGIMI AC/EC

a) Prevenzione dell'emesi acuta. Il regime ciclofosfamide + doxorubicina (AC) e ciclofosfamide + epirubicina (EC), utilizzato nelle donne con carcinoma della mammella è stato recentemente riclassificato come una combinazione altamente emetogena, ove la combinazione di un NK1 antagonista, un 5-HT3 antagonista e il desametasone è il trattamento da raccomandare. Il vantaggio di aprepitant, primo NK1 antagonista a essere utilizzato in questo setting, è stato dimostrato da uno studio (32) in doppio cieco, randomizzato, condotto in 866 pazienti affette da tumore della mammella sottoposte a chemioterapia contenente AC/EC in cui si confrontava la combinazione di aprepitant, desametasone e ondasetron rispetto alla combinazione di desametasone e ondasetron (braccio di controllo). I risultati sono stati a favore dell'associazione dei

tre farmaci, per una maggiore protezione dal vomito, mentre nessuna differenza significativa è stata riportata in termini di tollerabilità e controllo della nausea nei due bracci di trattamento. Più recentemente il netupitant in combinazione nella stessa compressa al palonosetron (NEPA) è stato confrontato con il solo palonosetron senza NK1 inibitore (ambedue i regimi associavano desametasone, a dosi di 12 mg nel braccio sperimentale e 20 mg nel braccio di controllo, per via orale) in 1455 donne affette da carcinoma della mammella che iniziavano un trattamento chemioterapico con antracicline e ciclofosfamide. L'endpoint principale dello studio era la percentuale di risposte complete durante i giorni 2-5. Il NEPA era significativamente superiore al palonosetron sia nei giorni 2-5 (77 versus 70%) che nel giorno 1 (88 versus 85%) e nei giorni 1-5 (74 versus 67%). Da notare che l'aggiunta dell'antagonista dei recettori NK1 aumentava la percentuale di risposte complete di circa il 7%, percentuale molto simile a quella che si otteneva con l'aggiunta dell'aprepitant (33).

Un altro studio (34) ha valutato il ruolo del rolapitant alla dose di 200 mg os in unica somministrazione prima della chemioterapia al giorno 1, in 1332 pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena (l'80% circa erano donne, oltre il 50% delle quali sottoposte a AC o EC per cancro della mammella). Il desametasone era somministrato a 20 mg per os il giorno 1 e il granisetron a 2 mg per os nei giorni 1-3. La risposta completa nei giorni 2-5, che era l'endpoint primario dello studio, era significativamente superiore con rolapitant (71.3 versus 61.6%) così come la risposta completa nei giorni 1-5 (68.6 versus 57.8%). Superiore, ma non statisticamente significativa, era la risposta completa al giorno 1 (83.5 versus 80.3%). La frequenza di nausea non era significativamente diversa tra i due trattamenti, così come gli eventi avversi tra i due trattamenti.

In conclusione la combinazione di aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant con un 5-HT antagonista e il desametasone è il trattamento di scelta nell'emesi acuta indotta da regimi AC/EC.

B) Prevenzione dell'emesi ritardata. Solo pochi studi sono stati eseguiti per valutare l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa indicazione, e quelli disponibili includevano sia regimi AC/EC somministrati in pazienti con carcinoma della mammella che farmaci moderatamente emetogeni. In ogni caso, il desametasone o un 5-HT3 antagonista somministrati per via orale si sono dimostrati efficaci (protezione completa dal vomito ritardato in circa il 40-60% dei pazienti). È chiaro che il grado di protezione dell'emesi acuta ha una grande influenza sull'incidenza dell'emesi ritardata. Gli studi condotti in questo setting coi NK1 antagonisti (32-34) aumentano la risposta completa dall'emesi ritardata del 6-9% nei giorni 2-5, anche se va sottolineato, dal punto di vista metodologico, che nessuno degli studi eseguiti nel controllo dell'emesi da AC/EC era specificatamente pianificato per verificare l'impatto sull'emesi ritardata degli NK1 antagonisti.

Interessanti sono i risultati di uno studio (31) in cui le pazienti affette da carcinoma della mammella e sottoposte a chemioterapia con antracicline + ciclofosfamide, hanno ricevuto la stessa profilassi antiemetica dell'emesi acuta (aprepitant, desametasone e palonosetron) e sono state poi randomizzate, a partire dalla ventiquattresima ora, a ricevere per via orale aprepitant 80 mg nei giorni 2 e 3 o desametasone 4 mg ogni 12 ore nei giorni 2 e 3. I risultati nelle prime 24 ore erano simili tra i due gruppi di pazienti. Lo studio era disegnato per documentare la superiorità del desametasone rispetto all'aprepitant nel controllo dell'emesi ritardata. Il risultato è stato formalmente negativo, nel senso che il desametasone non si è dimostrato superiore. Nel dettaglio, nei giorni 2-5, la percentuale di protezione completa era identica: 79.5% dei pazienti sia con desametasone che con aprepitant. L'incidenza di insonnia (2.9 vs 0.4%) e di pirosi

gastrica (8.1 vs 3.6%) era significativamente superiore con desametasone, ma gli autori sottolineano che la differenza da un punto di vista clinico era marginalmente significativa. In conclusione il desametasone ha un'efficacia simile all'aprepitant nel prevenire l'emesi ritardata da antracicline + ciclofosfamide (per quanto lo studio non fosse disegnato per documentare la non inferiorità) e una simile tossicità. I costi sono però significativamente diversi: l'aprepitant per la profilassi dell'emesi ritardata costa molto più del desametasone in Italia.

In conclusione, nella prevenzione dell'emesi ritardata indotta da regimi AC/EC nelle pazienti che hanno assunto nelle 24 ore precedenti la tripletta 5-HT3, aprepitant e desametasone, sono consigliati aprepitant oppure desametasone. Le pazienti che hanno ricevuto al giorno 1 fosaprepitant, netupitant e rolapitant non necessitano invece di altri farmaci ai giorni successivi.

3.3 PREVENZIONE DELL'EMESI CON FARMACI CHEMIOTERAPICI A MODERATO POTERE EMETOGENO

α) Prevenzione dell'emesi acuta. La combinazione di un 5-HT3 antagonista con il desametasone si è dimostrata significativamente più efficace del desametasone da solo o di un 5-HT3 da solo ed è stata considerata la prevenzione ottimale dell'emesi acuta indotta da farmaci moderatamente emetogeni. Quale sia il migliore 5-HT3 antagonista da utilizzare in questo *setting* ancora non è noto, poiché mancano studi comparativi. Gli studi di confronto del palonosetron con altri 5-HT3 antagonisti (31-33) sono stati quasi esclusivamente eseguiti in pazienti sottoposti a cisplatino o con carcinoma della mammella trattati con regimi AC/EC (*setting* di pazienti differenti che richiedono una differente profilassi) e, sebbene una recente metanalisi (39) degli studi randomizzati concludeva che il palonosetron nei pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena era superiore ad altri 5-HT3 antagonisti, vi sono delle perplessità dovute al fatto che il protocollo di tali studi non prevedeva di principio l'associazione con la somministrazione di steroidi. La dose di palonosetron per via orale utilizzata in associazione a netupitant è di 0.50 mg, alla luce dei risultati di uno studio randomizzato (40). Fondamentale nel controllo dell'emesi acuta da farmaci a moderato potere emetogeno è l'aggiunta dei corticosteroidi, la cui dose, via e modalità di somministrazione ottimale è stata validata da uno studio in doppio cieco controllato (26) in cui 587 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nelle prime 24 ore tre diverse dosi e modalità di somministrazione del desametasone. La dose ottimale di desametasone è stata definita in 8 mg somministrati per via endovenosa immediatamente prima della chemioterapia.

Ma qual è il ruolo dei NK1 antagonisti in questo *setting*? In realtà, tali antiemetici sono stati valutati soprattutto in pazienti sottoposti a cisplatino o a chemioterapia con antracicline e ciclofosfamide (chemioterapie classificate attualmente come altamente emetogene). Due sono gli studi eseguiti nel *setting* di pazienti trattati con chemioterapia moderatamente emetogena: il primo (41) ha valutato la combinazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone più o meno aprepitant, in 848 pazienti, di cui la metà aveva ricevuto AC, che all'epoca era considerato uno schema moderatamente emetogeno. Il vantaggio dell'aggiunta dell'aprepitant in termini di assenza di vomito era evidente sia nel gruppo trattato con AC che nel gruppo trattato con gli altri schemi moderatamente emetogeni. Il secondo studio di fase III (42), condotto in doppio cieco, ha valutato il fosaprepitant versus placebo, entrambi associati a ondansetron più desametasone, in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia moderatamente emetogena (con schemi diversi da AC). Il fosaprepitant aumentava

significativamente la percentuale di risposte complete nei giorni 2-5, endpoint primario (78.9 versus 68.5%), così come le risposte complete nei giorni 1-5 (77.1 versus 66.9%), mentre il controllo risultava simile nel giorno 1.

Tale risultato era significativamente superiore con il fosaprepitant anche nel controllo del vomito. Al momento non sono stati resi noti i risultati dell'analisi per tipo di chemioterapia ricevuta (carboplatino, oxaliplatino, ecc.), che sarebbe utile a caratterizzare meglio quali tra i pazienti arruolati hanno ottenuto un beneficio dall'aggiunta del fosaprepitant.

Il vantaggio dell'aggiunta di un NK1 antagonista al desametasone e al 5-HT3 (trattamento standard dell'emesi acuta da chemioterapia con moderato potere emetogeno), sembrerebbe esserci nei pazienti sottoposti a chemioterapia contenente carboplatino, come raccomandato sia dalle linee guida MASCC-ESMO che AIOM.

In uno studio randomizzato di fase III, condotto in doppio cieco (44), eseguito in 297 pazienti con carcinoma ovarico, dell'endometrio e della cervice uterina sottoposte per la prima volta a ricevere chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, le pazienti sono state randomizzate a ricevere aprepitant o placebo in associazione con un 5-HT3 antagonista più desametasone. L'aggiunta dell'aprepitant ha migliorato significativamente la risposta completa (61.6 versus 47.3% delle pazienti), l'assenza di vomito (78.2 versus 54.8%) e di nausea significativa (85.4% versus 74.7%). I punti di forza dello studio sono senza dubbio la metodologia utilizzata (studio prospettico randomizzato, in doppio cieco), l'omogeneità clinica del campione (solo donne affette da tumore ginecologico, pazienti naive). Limite dello studio è senza dubbio il dato che tali risultati sono stati ottenuti in una casistica giapponese, e andrebbero validati in una popolazione caucasica. Infine, uno studio di fase II (44) ha valutato aprepitant in combinazione con un 5-HT3 antagonista + desametasone versus un 5-HT3 antagonista + desametasone in 134 pazienti affetti da carcinoma del polmone avanzato non microcitoma sottoposti a chemioterapia a base di carboplatino. L'endpoint primario era la percentuale di risposte complete nei giorni 1-5, che è risultata essere superiore in pazienti sottoposti ad aprepitant (80.3 versus 67.2%), ma la differenza non era statisticamente significativa. Differente è sicuramente il setting di pazienti sottoposti a chemioterapie contenenti oxaliplatino, nei quali non è raccomandata l'aggiunta del NK1 antagonista, alla luce dei dati discordanti derivati dagli studi clinici (45, 46).

Concludendo, per la prevenzione dell'emesi acuta indotta da chemioterapia a moderato potere emetogeno si consiglia l'utilizzo di un 5-HT3 antagonista e del desametasone, alla dose di 8 mg ev prima della chemioterapia. In pazienti sottoposte a terapia contenente carboplatino, l'aggiunta di un NK1 antagonista al 5-HT3 e al desametasone è da raccomandare.

b) Prevenzione dell'emesi ritardata.

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 20-30% 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.

Uno studio doppio cieco controllato (31) ha dimostrato la necessità di eseguire comunque una profilassi antiemetica per il vomito ritardato in tutti i pazienti sottoposti a chemioterapia di moderato potere emetogeno. Dal momento che non sono stati pubblicati di recente nuovi dati che permettono di identificare i pazienti ad alto rischio di emesi ritardata che potrebbero richiedere una profilassi, il farmaco di scelta nella prevenzione dell'emesi ritardata da farmaci a moderato potere emetogeno resta il desametasone, alla dose di 4 mg per os, 2 volte/die, nei giorni 2-3 dopo la chemioterapia.

3.4 PREVENZIONE DELL'EMESI CON FARMACI CHEMIOTERAPICI A BASSO E MINIMO POTERE EMETOGENO

a) Prevenzione dell'emesi acuta. Rientrano nella categoria dei farmaci a basso e minimo potere emetogeno molti dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare, per i quali non esistono al momento studi sufficienti per fornire delle valide raccomandazioni che supportino la scelta di un determinato antiemetico o di qualsiasi farmaco. Ciò è legato al fatto che il grado di nausea e vomito correlato a questi agenti non è stato ben documentato. In generale, per i pazienti senza precedente esperienza di nausea o vomito, sottoposti a chemioterapia di basso potere emetogeno, può essere raccomandato l'utilizzo profilattico di un antiemetico (a scelta tra desametasone, un 5-HT3 antagonista o un antagonista dei recettori della dopamina) prima della somministrazione della chemioterapia. I pazienti sottoposti a chemioterapia con minimo potere emetogeno non dovrebbero ricevere, almeno di principio, un antiemetico a scopo profilattico.

b) Prevenzione dell'emesi ritardata. In pazienti sottoposti a chemioterapia a basso e minimo potere emetogeno, non viene raccomandata nessuna profilassi. Possono beneficiarsene eventualmente quei pazienti con precedenti esperienze di nausea e vomito.

3.5 PREVENZIONE DELL'EMESI DA GIORNI MULTIPLI DI CHEMIOTERAPIA (dosi basse e ripetute di cisplatino)

Prima dell'introduzione dei farmaci NK1 antagonisti, la combinazione di un 5-HT3 antagonista e desametasone per via endovenosa si era dimostrata efficace nel controllo dell'emesi in pazienti sottoposti a dosi basse e ripetute di cisplatino. Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato (47), condotto in doppio cieco, di valutazione dell'efficacia dell'aprepitant in combinazione con un 5-HT3 antagonista e desametasone rispetto alla sola associazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone in 69 pazienti con tumori del testicolo sottoposti a cisplatino per 5 giorni consecutivi.

Tutti i pazienti, nei primi due giorni della chemioterapia ricevevano un 5-HT3 antagonista per 5 giorni e desametasone alla dose di 20 mg al giorno. Nei giorni successivi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere aprepitant 125 mg per os il giorno 3 e 80 mg per os nei giorni 4-7 (quindi con una schedula della durata complessiva di 5 giorni) + desametasone alla dose di 4 mg per os due volte/die nei giorni 6-8 oppure placebo nei giorni 4-7 + desametasone alla dose di 8 mg due volte/die nei giorni 6-7 e 4 mg due volte/die il giorno 8.

La risposta completa era significativamente superiore con aprepitant rispetto a placebo (42 versus 13% dei pazienti). Limite dello studio è la scarsa numerosità dei pazienti arruolati e la schedula insolita dell'aprepitant (5 giorni complessivi) che non era stata testata in precedenti studi. Tali dati sono stati confermati da due studi di fase II, eseguiti in Australia e Giappone (48, 49).

Pertanto i pazienti affetti da neoplasia del testicolo riceventi cisplatino a basse dosi per più giorni consecutivi dovrebbero ricevere aprepitant, un 5-HT3 antagonista e desametasone per prevenire l'emesi acuta e aprepitant più desametasone per prevenire l'emesi ritardata. Il 5-HT3 dovrebbe essere utilizzato dal giorno 1 al giorno 5, se invece è utilizzato palonosetron andrebbe somministrato ai giorni 1, 3 e 5.

Di recente approvazione nella prevenzione dell'emesi da giorni multipli di chemioterapia è la formulazione del 5-HT3 transdermico (ondansetron e granisetron). La via transdermica rappresenta una scelta appropriata in termini di facilità d'uso, durata del trattamento (rilascio continuo del farmaco, azione prolungata e costante) e vantaggiosa per i pazienti in

cui la somministrazione orale di antiemetici è complicata da fattori che rendono difficile la deglutizione.

Il cerotto di granisetron contiene 34.3 mg di granisetron, rilascia 3.1 mg di farmaco ogni 24 ore per 7 giorni e deve essere applicato 24-48 ore prima dell'inizio della chemioterapia. L'autorizzazione è stata ottenuta sulla base di uno studio randomizzato (50), disegnato per dimostrare la non inferiorità del cerotto di granisetron rispetto a granisetron orale alla dose di 2 mg/die per 3-5 giorni in circa 650 pazienti sottoposti a giorni multipli di chemioterapia ad alto o moderato potere emetogeno. L'obiettivo primario dello studio era la risposta completa (no emesi, no farmaci rescue) dall'inizio fino a 24 ore dopo la fine della terapia; il cerotto è risultato non inferiore al granisetron orale (65 versus 60%), con effetti collaterali simili: in particolare, con il cerotto è stata segnalata un'incidenza maggiore di stitichezza (7 versus 3%) e minore di mal di testa (0.3 versus 2.5%). Diversi i limiti metodologici dello studio: una parte di pazienti era pretrattata, e non sappiamo se avesse o meno avuto emesi; i regimi antiemetici usati erano variabili, gli schemi di chemioterapia erano differenti. Ulteriori studi sono necessari per comprendere i possibili ulteriori impieghi di questo farmaco.

3.6 PREVENZIONE DELL'EMESI ANTICIPATORIA

L'emesi anticipatoria insorge quando il paziente ha già sofferto di nausea e vomito frequenti e/o severi dopo la chemioterapia. L'emesi anticipatoria risponde poco ai trattamenti antiemetici standard, pertanto la migliore prevenzione è il controllo ottimale dell'emesi acuta e ritardata post chemioterapia. Alcuni risultati sono stati ottenuti con l'uso di benzodiazepine (51) e con tecniche di desensibilizzazione (52) (terapie comportamentali, ipnosi, ecc.) anche se il loro beneficio sembra ridursi nel corso dei cicli di chemioterapia.

3.7 PREVENZIONE DELL'EMESI REFRATTARIA E TERAPIA DI SALVATAGGIO

Il trattamento antiemetico di salvataggio è quello che viene somministrato, a richiesta del paziente, in presenza di nausea e vomito, nonostante una profilassi antiemetica. Pertanto, è preferibile usare la terapia più efficace fin dal primo ciclo di chemioterapia piuttosto che eseguire un trattamento antiemetico di salvataggio. Purtroppo, nessuno studio controllato in doppio cieco versus placebo aveva, fino a tempi recenti, valutato l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa condizione. Uno studio doppio cieco controllato è stato condotto in 108 di 276 pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena, che avevano presentato nausea e vomito nonostante una profilassi con palonosetron 0.25 mg ev + fosaprepitant 150 mg ev + desamethasone 12 mg ev nel giorno 1 e 8 mg per via orale nei giorni 2-4 (53). I 108 pazienti con nausea e vomito sono stati randomizzati a ricevere olanzapina 10 mg os per 3 giorni versus una bassa dose di metoclopramide, 10 mg os 3 volte die per 3 giorni. Lo studio ha dimostrato una completa assenza di vomito nelle 72 ore di osservazione dei pazienti che avevano ricevuto olanzapina rispetto a metoclopramide (70 versus 31%) e assenza di nausea (68 versus 23%).

In conclusione, l'olanzapina 10 mg cpr die per 3 giorni rappresenta un'opzione terapeutica. Il limite clinico dell'utilizzo è legato alla presenza di sedazione lieve-moderata determinata dal farmaco, specialmente nei pazienti anziani.

Per emesi refrattaria si intende presenza di presenza di nausea e vomito nel precedente ciclo di chemioterapia ma in assenza di emesi prima del ciclo successivo (non vomito anticipatorio). Pochi studi hanno valutato pazienti con emesi e sono stati testati differenti approcci terapeutici: passare a un differente 5-HT3 antagonista o aggiungere un antagonista della

dopamina o una benzodiazepina (54). Pertanto, per il trattamento di nausea e vomito, si raccomanda di usare un antiemetico con un diverso meccanismo di azione rispetto a quelli usati per la profilassi.

3.8 PREVENZIONE DELL'EMESI INDOTTA DA RADIOTERAPIA

La nausea e il vomito associati alla Radioterapia (RINV) sono ancora spesso sottovalutati, e anche se il fenomeno riguarda circa un terzo dei pazienti sottoposti a trattamento radioterapico, pochi di essi ricevono un trattamento profilattico (65).

La RINV, soprattutto negli schemi di radioterapia frazionata, può causare ritardi o interruzioni del trattamento, con ripercussioni negative sull'evoluzione della neoplasia. L'incidenza e la gravità dell'emesi da Radioterapia dipendono da fattori legati al trattamento stesso (sede di irradiazione, dose totale e dose per frazione, volume irradiato, tecnica utilizzata, durata del trattamento) e da fattori legati al paziente (sesso, condizioni generali, età, concomitanti o pregressi trattamenti chemioterapici, condizioni psicologiche e stadio di malattia) (66-67). Le linee-guida MASCC, ASCO, NCCN sull'uso degli antiemetici in radioterapia sono diverse tra loro sia nella classificazione dei rischi, che nella prescrizione farmacologica suggerita, proprio in virtù della scarsità di pubblicazioni scientifiche con elevato livello di evidenza relative al problema (pochi studi randomizzati). Fattore di rischio maggiormente considerato per la RINV è la sede d'irradiazione, fattore su cui maggiormente si basa la classificazione del rischio emetico e la prescrizione farmacologica.

Le linee-guida MASCC/ESMO distinguono le sedi di irradiazione in quattro livelli di rischio emetogeno: alto, moderato, basso, minimo.

- Nell'alto rischio erano incluse l'irradiazione corporea totale e l'irradiazione nodale totale, ma essendo attualmente questi tipi di trattamento non più in uso, oggi non vengono più considerate.
- Nel rischio emetogeno moderato sono inclusi l'emibody irradiation e l'upper body irradiation. In entrambi i casi viene inclusa l'irradiazione dell'addome superiore.

L'irradiazione craniospinale era in passato inclusa nel rischio emetogeno basso, ma non essendoci studi randomizzati sull'emesi da radioterapia nell'irradiazione craniospinale ed essendo il rischio emetogeno più basso rispetto all'irradiazione di grossi campi vertebrali, si è deciso di riclassificare l'irradiazione craniospinale tra quelle a rischio moderato.

- La regione toracica inferiore è inclusa nel livello basso di rischio emetogeno. Lo studio effettuato da The Italian Group For Antiemetic Research In Radiotherapy ha dimostrato che il rischio di nausea e vomito era pari al 31% in 126 pazienti sottoposti a radioterapia a livello toracico senza distinzione tra regione alta o bassa. Pertanto è stata omessa la precisazione della regione toracica bassa per questa classe di rischio. (68).

Le linee-guida AIOM 2020 dividono il rischio di emesi in radioterapia in 4 livelli di rischio: alto, moderato, basso e minimo (**Tabella 7**). Il livello di rischio dipende dal sito di irradiazione e non prende in considerazione la dose di radiazione, il frazionamento o altri fattori di rischio, come le dimensioni del campo. Il rischio viene classificato in base all'incidenza di emesi in studi clinici ed opinioni di esperti. Lo studio dell'Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy, ha identificato che la regione irradiata (addome superiore), le dimensioni del campo $> 400 \text{ cm}^2$, e la chemioterapia concomitante sono fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di RINV. Il solo fattore di rischio identificato, correlato al paziente, è il precedente trattamento con la chemioterapia. Riguardo il potenziale emetogeno associato a radioterapia e le raccomandazioni per l'uso appropriato di farmaci antiemetici, le **linee guida MASCC/ESMO**, raccomandano in caso di maggiore rischio emetogeno la

profilassi con un antagonista dei recettori 5-HT₃, eventualmente associato a desametasone. Gli studi clinici effettuati in questo setting di pazienti ha registrato nell'uso di antagonisti dei recettori 5-HT₃ una percentuale di risposte complete pari al 57.5-97%. Nello studio effettuato dall'Italian Group For Antiemetic Research In Radiotherapy è stato rilevato che nonostante la profilassi, il 24.2% dei pazienti soffriva di vomito e il 62.1% dei pazienti soffriva di nausea (68). Da ciò scaturisce la necessità di studi clinici che valutino l'uso più appropriato dei farmaci disponibili ma nello stesso tempo quella di testare con studi clinici nuovi farmaci come gli antagonisti del recettore NK-1, e nuove combinazioni (69).

Le linee-guida ASCO raccomandano la somministrazione di 5-HT₃ antagonista per tutta la durata del trattamento e desametasone per i primi 5 giorni nella profilassi nella radioterapia ad alto potenziale emetogeno (total body e total nodal irradiation) e moderato potenziale emetogeno (irradiazione addome superiore). In quest'ultimo caso l'uso del desametasone nei primi 5 giorni è opzionale. Nella radioterapia a basso potenziale emetogeno (cranio, testa-collo, pelvi e regione toracica bassa) è raccomandata una profilassi o una terapia di salvataggio con un 5-HT₃ antagonista, mentre nella radioterapia con minimo potenziale emetogeno (estremità e mammella) si consiglia terapia di salvataggio con un antagonista della dopamina o con un 5-HT₃ antagonista. Una recente survey internazionale ha valutato mediante questionari somministrati a radioterapisti, l'uso degli antiemetici nella pratica clinica e ha rilevato che la stima del livello di rischio e la prescrizione degli antiemetici, soprattutto per il rischio basso e moderato, varia tra gli intervistati. Inoltre lo studio osservazionale dell'IGARR ha evidenziato che la RINV è in genere sottostimata nella pratica clinica e ai pazienti solo raramente viene chiesto se soffrono di sintomatologia correlabili all'emesi.

Le Linee-guida AIOM 2020 riportano i dati di una revisione sistematica e una metanalisi del 2012 che ha valutato la profilassi con 5-HT₃ in pazienti sottoposti a dosi singole o multiple di radioterapia. Nove studi sono stati inclusi. Gli autori concludono che i 5-HT₃ antagonisti sono superiori al placebo o agli antagonisti della dopamina nel prevenire l'emesi da radioterapia (70). L'evidenza è meno concreta per il controllo della nausea. La dose e la durata della profilassi con un 5-HT₃ antagonista rimane non chiara così come il confronto fra differenti 5-HT₃ antagonisti. Una revisione sistematica, focalizzata sul tempo e la durata della profilassi con 5-HT₃ antagonisti dell'emesi indotta da radioterapia ha valutato 25 studi (71). A causa dell'eterogeneità degli studi non vi era correlazione tra la durata della profilassi e la percentuale di risposta. In pazienti sottoposti a chemio-radioterapia gli antiemetici vanno prescritti in rapporto al rischio emetogeno della chemioterapia a meno che il rischio di nausea o vomito da radioterapia sia superiore. Recentemente è stato pubblicato il primo studio randomizzato, doppio cieco in donne con carcinoma della cervice che ha confrontato palonosetron più desametasone e fosaprepitant rispetto al palonosetron più desametasone durante 5 settimane di radioterapia frazionata e cisplatino settimanale alla dose di 40 mg/m² (70). Vi era un rischio cumulativo di emesi significativamente inferiore nel gruppo di pazienti che ricevevano fosaprepitant rispetto a quelli che ricevevano il placebo. Ovviamente sono necessari ulteriori studi in questo setting di pazienti.

Tabella 7. Nausea e Vomito da Radioterapia

Livello di rischio emetogeno	Area di trattamento	Linee-guida	Grado di raccomandazione SIGN	Forza della raccomandazione clinica
Alto	Irradiazione corporea totale	Profilassi con 5-HT3 antagonisti + DEX	A (per l'aggiunta di DEX: D)	Positiva forte (per l'aggiunta di DEX: positiva debole)
Moderato	Addome superiore, Craniospinale	Profilassi con 5-HT3 antagonisti + DEX opzionale	A (per l'aggiunta di DEX: D)	Positiva forte (per l'aggiunta di DEX: positiva debole)
Basso	Cranio	Profilassi o salvataggio con DEX	C	Positiva debole
	H&N, regione torace, pelvi	Profilassi o salvataggio con DEX, antagonisti dei recettori della dopamina o dei 5-HT3	C (Per il salvataggio: D)	Per il salvataggio: positiva debole
Minimo	Estremità, mammella	Salvataggio con DEX, antagonisti dei recettori della dopamina o dei 5-HT3	D	Positive debole

H&N: testa-collo, DEX: dexametasone.

*In caso di radio – chemioterapia concomitante, la profilassi antiemetica va prescritta in base alle categorie delle linee-guida dell'emesi indotta dalla chemioterapia. Fanno eccezione i casi in cui il rischio emetogeno radioindotto sia maggiore di quello chemioindotti

4. GESTIONE E COSTI ASSOCIATI ALLA PROFILASSI ANTIEMETICA

L'obiettivo principale di un'adeguata profilassi antiemetica consiste principalmente nel ridurre l'impatto negativo della nausea e vomito indotti da chemioterapia sulla qualità di vita del paziente. Obiettivi correlati a tale finalità sono sicuramente una riduzione dei costi - sia diretti che indiretti - che potrebbero derivare da una non corretta gestione della CINV.

In questo scenario, il costo della profilassi antiemetica può essere un interessante argomento di discussione (55). La possibilità di applicare i principi di una formale analisi farmacoeconomica alla terapia antiemetica è stata già affrontata nel 1990, con molte domande sull'argomento (61): quanto il sistema sanitario è disposto a pagare per ottenere una riduzione di un effetto col- laterale doloroso, ma limitato nel tempo come la CINV? Come possiamo quantificare l'impatto che la CINV ha sullo stato fisico e mentale dei pazienti? Qual è l'impatto di tali effetti collaterali sulla qualità di vita? Come i costi indiretti (per il paziente, la famiglia e la società), derivanti dal fallimento di una profilassi antiemetica, possono essere adeguatamente valutati e integrati in un modello di farmacoeconomia?

Quando le prove disponibili indicano che due o più farmaci sono ugualmente efficaci per la prevenzione della CINV, con un profilo di tossicità simile e una convenienza simile nella somministrazione, l'analisi dei fattori economici è chiaramente semplificata. Tuttavia, la minimizzazione dei costi non è applicabile quando si confrontano antiemetici con efficacia differente e costi diversi (58). L'approccio costo-utilità confronta i costi relativi all'efficacia di due o più farmaci, con l'aggiunta di un punteggio di utilità (per esempio, la qualità degli anni di vita) e non richiede una valutazione del vantaggio in termini di sopravvivenza. Tuttavia, nella materia di profilassi antiemetica, i punteggi di utilità per i vari stati di salute non sono ben definiti e la breve durata degli effetti collaterali si traduce in un miglioramento molto piccolo della qualità di vita, anche nel caso di un forte impatto sull'insorgenza della CINV.

Le conseguenze economiche derivanti dall'insorgenza di CINV sono potenzialmente rilevanti (58). Oltre al costo dei singoli farmaci antiemetici, svolge un ruolo rilevante nella farmacoeconomia la valutazione dei costi diretti e indiretti derivante dalla CINV. I costi diretti comprendono il costo dei farmaci antiemetici e ulteriori presidi di cura per il paziente, come per esempio la gestione infermieristica, il tempo del medico e, in alcuni casi, il ricovero prolungato o un nuovo accesso del paziente. Novità in termini di costi diretti delle opzioni di trattamento è la scadenza del brevetto di aprepitant divenuto generico. I costi indiretti sono rappresentati dalla riduzione della produttività sul posto di lavoro o di giornate lavorative perse, non solo per i pazienti ma anche per i familiari. Le risorse più frequentemente utilizzate in caso di CINV incontrollata sono la necessità di una terapia di salvataggio, intesa come ricoveri, visite in ospedale, nuovi accessi (59).

Da ciò si può concludere che l'utilizzo di farmaci antiemetici, seppur ad alto costo, può essere considerato economicamente vantaggioso se inferiore ai costi eccessivi che deriverebbero dalla gestione di CINV incontrollata (60), e comunque rimane molto inferiore se confrontato al costo dei nuovi farmaci antitumorali, in particolare quelli biologici: poche decine di euro o dollari per la profilassi antiemetica, rispetto a migliaia di euro (o dollari) necessari per ogni ciclo di chemioterapia (**Tabella 8**).

Tabella 8.

Costi al 2011 di alcuni regimi chemioterapici contenenti antracicline o cisplatino, e della relativa profilassi antiemetica

Tumore	Regimi	Costi approssimativi per 1 ciclo di terapia (70 kg, 1,7 BSA)			Costo % per la profilassi antiemetica
		Farmaci citotossici	Farmaci biologici	Farmaci antiemetici, range	
Mammella	TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida)	€ 1614	-	€ 109–213	6.7–13.2
Mammella	FEC (5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamida)	€ 257	-	€ 109–213	42.5–82.8
Polmone, mesotelioma	Cisplatino + pemetrexed	€ 4616	-	€ 108–212	2.4–4.6
Polmone	Cisplatino + gemcitabina + bevacizumab	€ 312	€ 3030	€ 108–212	3.2–6.3
Stomaco	Cisplatino + capecitabina + trastuzumab	€ 646	€ 4016	€ 108–212	2.3–4.5

Mod da (50)

Costi al 2020 di alcuni regimi chemioterapici, e della relativa profilassi antiemetica in Campania

Tumore	Regimi	Costi approssimativi per 1 ciclo di terapia (70 kg, 1,7 BSA)			Costo % per la profilassi antiemetica
		Farmaci citotossici	Farmaci biologici	Farmaci antiemetici, range	
Mammella	TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida)	€ 36	-	€ 13.2–91.2	36.7–253.3
Mammella	FEC (5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamida)	€ 34	-	€ 13.2–91.2	38.8–268.2
Polmone, mesotelioma	Cisplatino + pemetrexed	€ 1210	-	€ 28.8–91.2	2.4–7.5
Polmone	Cisplatino + gemcitabina + bevacizumab	€ 26	€ 2100	€ 28.8–91.2	110.8–350.8
Stomaco	Cisplatino + capecitabina + trastuzumab	€ 35	€ 1350	€ 28.8–91.2	82.3–260.6

5. LINEE GUIDA CINV AIOM, ASCO E MASCC-ESMO

Le Linee Guida rappresentano uno strumento fondamentale di cui avvalersi nella gestione della nausea e vomito associati ai trattamenti antineoplastici.

Ad oggi, esistono varie Linee Guida *evidence-based* (61-64) che presentano tra loro rilevanti differenze, non tanto dal punto di vista concettuale, quanto metodologico (composizione e curriculum dei membri della commissione, rilevanza delle evidenze scientifiche, modalità di pubblicazione e frequenza degli aggiornamenti). Le Linee Guida MASCC-ESMO (62), aggiornate al marzo 2016 e approvate dal *MASCC Antiemetic Guideline Committee* e dall'*ESMO Guideline Committee* sono prodotte da commissioni di esperti composte da circa 25 membri per ambito, responsabili della stesura e revisione sistematica delle linee guida. Il processo di consenso è stato basato sul parere di un panel scientifico nel corso della *Copenhagen Consensus Conference on Antiemetic Therapy*, tenutasi nel giugno del 2015.

La definizione del 'consensus' rappresenta una delle tematiche più dibattute.

Il MASCC e l'ESMO seguono un percorso metodologico rigoroso, basandosi su criteri stabiliti:

- Un accordo uguale o superiore al 67% tra i membri della commissione
- Evidenze convincenti, derivanti da studi clinici ben condotti in cui il confronto sia applicato al *best comparator*
- Un incremento del beneficio di almeno il 10% a favore del braccio sperimentale

Rispetto alla versione precedente (2013) sono stati modificati i seguenti punti:

- Nella prevenzione della CINV indotta da trattamenti a base di carboplatino viene raccomandato l'utilizzo di una triplice terapia a base di NK1 antagonista + 5-HT3 antagonista + desametasone
- Nella prevenzione della CINV da farmaci a moderato potenziale emetogeno, non viene indicato l'utilizzo preferenziale di un agente 5-HT3 antagonista in particolare, ma tutti sono valutati nello stesso modo e considerati equiefficaci
- Nel trattamento delle *multiple-day therapy* con cisplatino è raccomandato l'utilizzo di aprepitant in associazione con 5-HT3 antagonista + desametasone
- Sono state inserite restrizioni sull'utilizzo di metoclopramide, come indicato da EMA (nella prevenzione della CINV tardiva, viene raccomandato un dosaggio massimo giornaliero di 0,5 mg/kg/die) (**Tabella 9**).

Come le MASCC, le nuove linee guida AIOM (62), separano la gestione dei regimi a base di carboplatino dalle altre chemioterapie di moderato potere emetogeno, e con queste ultime viene suggerito qualsiasi 5-HT3, senza una raccomandazione preferenziale in favore di uno dei 5-HT3 (**Tabella 10**).

Le linee guida ASCO (63) sono state stilate sotto forma di 16 quesiti clinici riguardanti i principali problemi nella prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia e radioterapia.

Esse presentano alcune differenze sostanziali rispetto alle MASCC/ESMO e AIOM, in quanto l'ASCO non distingue esplicitamente tra profilassi dell'emesi acuta e profilassi dell'emesi ritardata, distinzione mantenuta invece dalle altre Linee Guida. Quest'ultimo aspetto è da considerarsi criticabile, in quanto potrebbe generare confusione avendo l'emesi acuta caratteristiche diverse rispetto all'emesi ritardata. Ricordiamo infatti che quest'ultima dipende strettamente da quanto è stato efficace il controllo di quella acuta; anche nel disegno degli studi clinici, se si vuole valutare il reale impatto di un farmaco nella prevenzione dell'emesi ritardata, è fondamentale che tutti i pazienti ricevano la medesima profilassi per l'emesi acuta.

Altro aspetto criticabile è l'aggiornamento focalizzato sul netupitant + palonosetron e desametasone, combinazione fortemente consigliata e raccomandata da ASCO nel trattamento dell'emesi indotta da regimi chemioterapici altamente emetogeni inclusi regimi AC (**Tabella11**).

Tabella 9.

Linee guida MASCC/ESMO 2016

Classi di rischio	Nausea/vomito fase acuta (<24 ore)	Nausea/vomito fase tardiva (>24 ore)
Alto Non AC	5-HT3RA + DEX + NK1	DEX o (se APR 125 mg per nausea acuta) DEX + APR/MCP
Alto AC	5-HT3RA* + DEX + NK1	Nessuna (se utilizzato fosaprepitant, netupitant o rolapitant) DEX o APR (se APR 125 mg per nausea acuta)
Carboplatino	5-HT3RA + DEX + NK1	Nessuna o (se APR 125 mg per nausea acuta) APR
Moderato (escluso carboplatino)	5-HT3RA + DEX	Nessuna profilassi di routine DEX può essere preso in considerazione nei regimi contenenti oxaliplatino o antracicline o ciclofosfamide
Basso	5-HT3RA o DEX o DOP	Nessuna profilassi di routine
Minimo	Nessuna profilassi di routine	Nessuna profilassi di routine

*In caso di mancata disponibilità di un NK1 antagonista si consiglia l'utilizzo di palonosetron invece di un generico 5-HT3 antagonista. Mod da (56)

Tabella 10.

Linee Guida AIOM 2020

Dosi singole di cisplatino	Emesi acuta	NK1+ 5-HT3RA + desametasone	
	Emesi ritardata	Aprepitant + desametasone oppure: Metoclopramide + desametasone oppure: 5-HT3RA + desametasone	
Chemioterapia contenente ciclofosfamide ± epirubicina o adriamicina in donne con carcinoma della mammella	Emesi acuta	NK1 + 5-HT3RA + desametasone	
	Emesi ritardata	Aprepitant (se somministrato aprepitant nelle prime 24 ore) oppure: Desametasone	
Chemioterapia di moderato potenziale emetogeno			
	Carboplatino	Emesi acuta	NK1 + 5-HT3RA + desametasone
	Altra	Emesi acuta Emesi ritardata	5-HT3RA + desametasone Desametasone*
Dosi basse e ripetute di cisplatino			Aprepitant + 5-HT3 antagonista + desametasone (desametasone per vomito ritardato)
Chemioterapia con basso potere emetogeno	Emesi acuta		Desametasone o antagonista della dopamina o 5- HT3RA
	Emesi ritardata		Solo terapia di salvataggio
Chemioterapia con minimo potere emetogeno	Emesi acuta		Solo terapia di salvataggio
	Emesi ritardata		Solo terapia di salvataggio

*In casi selezionati

Tabella 11.

Linee Guida ASCO

Potenziale emetogeno	Antiemetici
Alto	NK1 g1+HT3RA g1 + desametasone g1 o gg2-4
Moderato	Palonosetron g1 + desametasone g1-3
Basso	Desametasone g1
Minimo	No di routine

6. CONSENSUS REGIONALE CINV NELLE NEOPLASIE SOLIDE

Il gruppo di lavoro ha attribuito a ogni schema di chemioterapia in uso nel proprio Dipartimento, un'indicazione del potere emetogeno e ha fornito un'indicazione di terapia antiemetica.

Ci si è basati sul potere emetogeno dello schema come riferito nella pubblicazione originale, utilizzando quanto suggerito dalle linee guida AIOM e MASCC per i singoli farmaci ed evidenziando eventuali difformità rispetto alle linee guida internazionali.

Di seguito vengono indicati gli schemi di chemioterapia per ogni patologia.

Il potere emetogeno e la rispettiva terapia antiemetica sono riportati secondo le tabelle nel capitolo 13.

7. NEOPLASIE TESTA - COLLO

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + RT	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1-22-43 + RT 70 Gy in 35 frazioni Oppure Cisplatino 40 mg/m ² settimanale per 7 settimane + RT 70 Gy in 35 frazioni	Elevato	Tabella A	Adelstein DJ et al. J Clin Oncol 2003; 21: 92-98. Bernier J et al. N Engl J Med 2004; 350: 1945-1952. Homma A et al. J Clin Oncol 2011; 41: 980-986.
Cetuximab + RT	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m ² EV in 1 ora (successive) Ogni 7 giorni concomitante a RT	Basso	Tabella C	Bonner JA et al. Lancet Oncol 2010; 11: 21-28.
Cetuximab mantenimento	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m ² EV in 1 ora (successive) Ogni 7 giorni fino a progressione o tossicità; dopo regimi di I linea concomitante a CT	Basso	Tabella C	Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116-1127.
Methotrexate	Methotrexate 40-60 mg/m ² EV 15' settimanale fino a progressione	Basso	Tabella C	Forastiere AA et al. J Clin Oncol 1992; 10: 1245-1251.
Carboplatino	AUC 5 mg/m ² EV in 1 ora Ogni 21 giorni fino a progressione	Moderato	Tabella B2	Forastiere AA et al. J Clin Oncol 1992; 10: 1245-1251.
Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 1 ora Ogni 14 giorni fino a progressione	Basso	Tabella C	Sukari A et al. Avicenna J Med 2015; 5: 36-41.
Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora Ogni 21 giorni fino a progressione	Basso	Tabella C	Argiris A et al. J Clin Oncol 2013; 31: 1405-1414.
Nivolumab	Nivolumab 240 mg ev in 30 minuti ogni 14 giorni	Minimo	Tabella D	Ferris RL et al. N Engl J Med 2016;375:1856-67
Pembrolizumab	Pembrolizumab 200 mg ev in 30 minuti ogni 21 giorni	Minimo	Tabella D	Burtneß B et al. Lancet. 2019; 394:1915-1928.
Bleomicina	Bleomicina 15 mg/m ² EV in bolo (elettrochemioterapia)	Minimo	Tabella D	Mir, L. M et al. EJC Suppl. 2006; 4, 14-25 (

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
TCF	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 750 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 21 giorni Oppure Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 +5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Posner MR et al. N Engl J Med 2007; 357: 1705-1715. Vermorken JB et al. N Engl J Med 2007; 357: 1695-1704.
Pembro+CF	Pembrolizumab 200 mg ev Carboplatino AUC 5 EV in 1 ora g1 o Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 21- giorni Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1+ Gemcitabina 1000 mg/m ² EV gg 1,8 ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Burtness B et al. Lancet 2019; 394: 1915–28
Cisplatino+ Gemcitabina (ca rinofaringe)	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Zangh Y et al. New Engl J Med 2019; 381; 1124-1135
CF	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Kish JA et al. Cancer 1984; 53: 1819- 1824.
Cisplatino + 5FU + Cetuximab	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni 21 giorni + Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m ² EV in 1 ora (successive)Ogni 7 giorni	Elevato	Tabella A	Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116-1127.
Schemi di combinazione				
Cisplatino + 5FU + RT (carcinoma rinofaringe)	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1-22- 43 + RT 70 Gy in 35 frazioni seguito da Cisplatino 80 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni 28 giorni x 3 cicli	Elevato	Tabella A	Al-Sarraf M et al. J Clin Oncol 1998; 16:1310-1317. Wee J et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6730-6738.
Cisplatino + Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Glisson BS et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1593-1599.
Carboplatino + 5FU + Cetuximab	Carboplatino AUC 5 EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4Ogni 21 giorni + Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m ² EV in 1 ora (succ)Ogni7giorni	Moderato	Tabella B2	Ferrari D et al. Anticancer Drugs 2009; 20: 185-190.
Carboplatino + Paclitaxel	Carboplatino AUC 5 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Paclitaxel 175 mg/m ² EV 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Ferrari D et al. Anticancer Drugs 2009; 20: 185-190.
Cisplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Gibson MK et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3562-3567.

TIROIDE (carcinoma papillare, follicolare, midollare, anaplastico)

Schemi di chemioterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Doxorubicina	Cisplatino 40 mg/m ² EV in 60' g1 + Doxorubicina 60 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Shimaoka K et al. Cancer 1985; 56: 2155-2160.
Doxorubicina	Doxorubicina 75 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Gottlieb JA et al. N Engl J Med 1974; 290: 193-197.
Paclitaxel	Paclitaxel 225 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Paclitaxel 35 mg/m ² /die IC gg 1→4 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Ain KB et al. Thyroid 2000; 10: 587-594.
Vandetanib (RET wild type)	300 mg tot per OS tutti i giorni	Minimo	Tabella D	Thornton K et al. Clin Cancer Res 2012; 18: 3722-3730.
Lenvatinib (carcinoma tiroideo differenziato)	24 mg tot per OS tutti i giorni	Basso	Tabella C	Schlumberger M et al. N Eng J Med 2015; 372; 621-630.

8. NEOPLASIE TORACO-POLMONARI

POLMONE A PICCOLE CELLULE (SCLC)

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatin o + Etoposide	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Etoposide 100 mg/m ² EV in 60 minuti gg 1→3 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Evans WK et al. Semin Oncol 1986; 13: 17-23.
Carboplatino + Etoposide	Carboplatino AUC 5 EV in 60 minuti g1 + Etoposide 100 mg/m ² EV in 60 minuti gg 1→3 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Socinski MA et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4787-4792.
CA(E)V	Ciclofosfamide 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1 + Adriamicina 45 mg/m ² EV in bolo g1 + Vincristina 2 mg g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Von Pawel J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 658-667. Roth BJ et al. J Clin Oncol 1992; 10: 282-291.
Carboplatino + Etoposide+ atezolizumab	Carboplatino AUC 5 EV in 60 minuti g1 + Etoposide 100 mg/m ² EV in 60 minuti gg 1→3+atezolizumab 1200 mg g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Horn et al. N Engl J Med 2018; 379:2220-2229

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Topotecan	Topotecan 1.5 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Von Pawel J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 658-667.
Etoposide	Etoposide 200 mg/die gg 1→5 per OS Ogni 3-4 settimane	Basso	Tabella C	Keane M et al. Lung Cancer 1993; 9 (suppl 1): S91-98.

POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di support CINV	Bibliografia
Carboplatino + Pemetrexed (non squamoso)	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Gronberg BH et al. J Clin Oncol 2009; 27: 3217-3224.
Carboplatino + Pemetrexed + pembrolizumab (non squamoso)	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1+ pembrolizumab 200 mg g1 ogni 21giorni Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Ghandi I. et al. N Engl J Med 2018; 378:2078-2092
Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab (non squamoso)	Carboplatino AUC 6 EV in 30 minuti g1 + Paclitaxel 200 mg/m ² in 3 ore g1 + Bevacizumab 15 mg/kg EV g1 in 90 minuti (prima infusione), 60 minuti (le successive) g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Sandler A et al. N Engl J Med 2006; 355: 2542-2550.
Carboplatino + Paclitaxel + Pembrolizumab (squamoso)	Carboplatino AUC 6 EV in 30 minuti g1 + Paclitaxel 200 mg/m ² in 3 ore g1 + pembrolizumab 200 mg g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Luis Paz –Ares et al. NEJM 2018 Nov 22;379(21):2040-2051
Cisplatino + Pemetrexed (non squamoso)	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1+ Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Scagliotti GV et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-3551.
Docetaxel + Nintedanib (non squamoso)	Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 ogni 21 giorni + Nintedanib 200 mg x 2 PO g2-20	Basso	Tabella C	Reck M et al. Lancet Oncology 2014; 15: 143-155.
Docetaxel + Ramucirumab	Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 + Ramucirumab 10 mg/kg Ogni 21 g	Basso	Tabella C	Garon EB et al. Lancet Oncol 2014; 384: 665-673.
Carboplatino + Gemcitabina	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1+ Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Langer CJ et al. Sem Oncol 1999; 26: 12-18.
Carboplatino + Paclitaxel	Carboplatino AUC6 EV in 30 minuti g1 + Paclitaxel 225 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Sciller JH et al. N Engl J Med 2002; 346: 92-98.
Cisplatino + Gemcitabina	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 'minuti g1+ Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 'g1-8Ogni 21 giorn	Elevato	Tabella A	Gridelli C et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3025-3034.

Cisplatino + Docetaxel	Cisplatino 75 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Docetaxel 75 mg/m ² EV in 60 minuti g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Sciller JH et al. N Engl J Med 2002; 346: 92-98.
Cisplatino + Vinorelbina	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Vinorelbina 30 mg/m ² EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Gridelli C et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3025-3034.
Gemcitabina + Vinorelbina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 + Vinorelbina 30 mg/m ² EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Gridelli C et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3025-3034.
Carboplatino + Nab-paclitaxel	Carboplatino AUC 6 EV ogni 21 giorni + Nab-paclitaxel 100 mg/m ² /settimana EV	Moderato	Tabella B2	Socinskui MA, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2055-2062.
Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenib 150 mg bid OS+ Trametinib 2 mg7die os	Minimo	Tabella D	Planchard et al, Lancet Oncology 2017

POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) (segue)

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Nivolumab	Nivolumab 240 mg ogni 2 settimane	Minimo	Tabella D	Borghaei H et al, NEJM 2015;373:1627-39
Pembrolizumab	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane	Minimo	Tabella D	Herbst RS et al. Lancet 2016; 387:1540-50
Atezolizumab	Atezolizumab 1200 mg ogni 3 settimane	Minimo	Tabella D	Rittmeyer A et al, Lancet 2017; 389: 255-265
Durvalumab	Durvalumab 10mg/kg ogni 2 settimane	Minimo	Tabella D	Antonia SJ, et al, NEJM 2017; 377:1919-1929.
Pemetrexed (non squamoso)	Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Hanna N et al. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597.
Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Fossella F et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2354-2362. Shepherd FA et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103.
Gemcitabina	Gemcitabina 1200 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Gridelli C et al. J Nat Cancer Inst 2003; 95: 362-372.
Vinorelbina	Vinorelbina 30 mg/m ² EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Vinorelbina 60 mg/m ² per OS settimanale	Basso Moderato	Tabella C Tabella B	Gridelli C et al. Eur J. Cancer 2004; 40: 2424-2431. Depierre A et al. Ann Onc 2001; 12: 1677-1681.
Paclitaxel	Paclitaxel 200 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Tester WJ et al. Cancer 1997; 79: 724-729.
Erlotinib	Erlotinib 150 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Shepherd FA et al. N Engl J Med 2005; 353: 123-132.
Gefitinib	Gefitinib 250 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Maemondo M et al. N Engl J Med; 2010: 362: 2380-2388.
Afatinib	Afatinib 40 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Sequist LV et al. J Clin Oncol; 2013; 27: 3327-3334.
Osimertinib	Osimertinib 80 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Janne PA et al. N Engl J Med 2015; 372: 1689-1699.
Ceritinib	Ceritinib 750 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Shaw AT et al. N EJMed 2014; 370: 1189-1197.
Alectinib	Alectinib 600 mg bid	Minimo	Tabella D	Solange P. et al. NEJM 2017; 377: 829-838

Crizotinib

Crizotinib 250 mg/die PO
in continuo

Minimo

Tabella D

Shaw AT et al. NEJM
2013 20;368: 2385-
2394.

MESOTELIOMA PLEURICO

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Pemetrexed	Cisplatino 75 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Vogelzang NJ et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2636-2644.
Carboplatino + Pemetrexed	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Castagneto B et al. Ann Oncol 2008; 19: 370-373.
Cisplatino + Raltitrexed	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Raltitrexed 3 mg/m ² in bolo EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Van Meerbeeck JP et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6881-6889.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Pemetrexed	Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Jassem J et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1698-1704.
Raltitrexed	Raltitrexed 3 mg/m ² in bolo EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Baas P et al. Eur J Cancer 2003; 39: 353-357.

9. NEOPLASIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

COLON RETTO

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CIN V	Bibliografia
5FU-LV (Mayo Clinic)	5FU 370-425 mg/m ² /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico</u> Poon MA et al. J Clin Oncol 1991; 9: 1967-1972. Buroker TR et al. J Clin Oncol 1994; 12: 14-20.
5FU-LV (Roswell Park)	5FU 500 mg/m ² in bolo EV g1-8-15-22- 29-36 + Leucovorin 500 mg/m ² EV in 2 ore g1-8-15-22-29-36 Ogni 8 settimane	Basso	Tabella C	Petrelli N et al. J Clin Oncol 1989; 7: 1419-1426.
5FU-LV (De Gramont)	5FU 400mg/m ² /die in bolo EV g1-2+ Leucovorin 200 mg/m ² /die EV in 2 ore g1-2 + 5FU 600 mg/m ² /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Basso	Tabella C	<u>Adiuvante</u> Andrè T et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3732-3738. <u>Metastatico</u> De Gramont A et al. J Clin Oncol 1997; 15: 808-815.
5FU-LV (AIO)	5FU 2600 mg/m ² in IC 24 ore g1-8-15-22- 29-36 + Leucovorin 500 mg/m ² EV in 2 ore g1-8-15-22-29-36 Ogni 8 settimane	Basso	Tabella C	<u>Metastatico</u> Koehne CH et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3721-3728.
5FU-LV (De Gramont) + Bevacizumab	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90', 60' (II infusione) o 30 minuti (successive) + 5FU 400 mg/m ² /die in bolo EV g1-2 + Leucovorin 200 mg/m ² /die EV in 2 ore g1-2 + 5FU 600 mg/m ² /die in IC 22 ore g1-2Ogni 14 giorni	Basso per 5FU-LV Minimo per Bevacizumab	Tabella C Tabella D	<u>Metastatico</u> Chen HX et al. J Clin Oncol 2006; 24: 3354-3360. Kabbinavar FF et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3706-3712.
CAPOX	Oxaliplatino 70 mg/m ² EV in 2 ore g1-8+Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Porschen R et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4217-4222.
CAPOX + Bevacizumab	Bevacizumab 7.5 mg/kg EV g1 in 90', 60' (II somm.) o 30' ogni 21 giorni + Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1+ Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato per CAPOX Minimo per Bevacizumab	Tabella B Tabella D	<u>Metastatico</u> Snoeren C et al. BMC Cancer 2010; 10: 545-552.
Cetuximab + Irinotecan	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I dose), 250 mg/m ² EV in 1 ora (le successive) ogni 7 giorni + Irinotecan EV 350 mg/m ² ogni 21 giorni o 180 mg/m ² ogni 14 giorni o 125 mg/m ² g7-14-21-28 ogni 42 giorni	Moderato per irinotecano Minimo per cetuximab	Tabella B Tabella D	<u>Metastatico</u> Cunningham D et al. N Engl J Med 2004; 351: 337- 345. Sobrero AF et al. J Clin Oncol 2008; 26: 2311-2319.
Encorafenib + Cetuximab (BRAF-V600 mutato)	Encorafenib 300 mg OS tutti i giorni Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I dose), 250 mg/m ² EV in 1 ora (le successive) ogni 7 giorni	Minimo	Tabella D	<u>Metastatico</u> Kopetz S et al. N Engl J Med 2019; 38:1632-43

COLON RETTO (segue)

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
FLOX	Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1-15-29 + Leucovorin 500 mg/m ² EV in 2 ore g1-8-15-22-29-36 + 5FU 500 mg/m ² EV in bolo g1-8-15-22-29-36 Ogni 8 settimane	Moderato	Tabella B	<u>Adiuvante</u> Kuebler JP et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2198-2204.
FOLFIRI	Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m ² EV in bolo g1+ 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico</u> Tournigand C et al. J Clin Oncol 2004; 22: 229-237. Fuchs CS et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4779-4786.
FOLFIRI + Bevacizumab	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' (II somm.) o 30' (successive)+ Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m ² EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato per Folfiri Minimo per Bevacizumab	Tabella B Tabella D	<u>Metastatico</u> Fuchs CS et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4779-4786.
FOLFIRI + Cetuximab	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), 250 mg/m ² EV in 1 ora (le successive)Ogni 7 giorni + Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m ² EV in bolo g1+ 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato per Folfiri Minimo per Cetuximab	Tabella B Tabella D	<u>Metastatico</u> Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 18S: (abstract 4000).
FOLFIRI + Aflibercept	Aflibercept 4 mg/kg EV + Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore g1 (in doppia via con Irinotecan) + 5FU 400 mg/m ² EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato per Folfiri Basso per Aflibercept	Tabella B Tabella C	<u>Metastatico</u> Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2012; 30: 3499-3506.
FOLFOX 4	Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 200 mg/m ² EV in 2 ore g1 e g2+ 5FU 400 mg/m ² /die EV in bolo g1-2 + 5FU 600 mg/m ² /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Adiuvante:</u> Andrè T et al. N Engl J Med 2004; 350: 2343-2351. <u>Metastatico:</u> De Gramont A et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2938- 2947. Goldberg RM et al. J Clin Oncol 2004; 22: 23-30. Rothenberg ML et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2059-2069.

FOLFOX6 + Cetuximab	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), 250 mg/m ² EV in 1 ora (le successive) Ogni 7 giorni + Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore + Leucovorin 200 mg/m ² EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m ² /die EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m ² /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Venook AP et al. JAMA 2017; 317:2392-2401
FOLFOX 4+ Panitumumab	Panitumumab 6 mg/kg g1 + Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore + Leucovorin 200 mg/m ² EV in 2 ore g1-2 + 5FU 400 mg/m ² /die EV in bolo g1-2 + 5FU 600 mg/m ² /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Douillard JY et al. JCO 2010; 28:4697-4705
FOLFIRI + Panitumumab	Panitumumab 6 mg/kg g1 + Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 200 mg/m ² EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m ² EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Peeters M, et al. J Clin Oncol 2010;28:4706-4713.
FOLFOXIRI + Bevacizumab	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' (II somm.) o 30' (successive) + Irinotecan 165 mg/m ² EV in 90' g1 + Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore + 5FU 3200 mg/m ² in IC 48 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Loupakis F et al. NEJM 2014; 371:1609-1618

COLON RETTO (segue)

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
FOLFOX 4+ Bevacizumab	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' (II somm.) o 30'(successive)+ Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 200 mg/m ² EV in 2 ore g1 e g2 + 5FU 400 mg/ m ² /die EV in bolo g1-2 + 5FU 600 mg/ m ² /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Moderato per Folfox Minimo per Bevacizumab	Tabella B Tabella D	<u>Metastatico:</u> Saltz LB et al. J Clin Oncol 2008; 26: 2013-2019.
FOLFOX 6	Oxaliplatino 100 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 200-400 mg/m ² EV in 2 ore + 5FU 400 mg/m ² /die EV in bolo g1 + 5FU 2400-3000 mg/m ² /die in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Tournigand C et al. J Clin Oncol 2004; 22: 229-237.
FOLFOX 7	Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore g1 + 5FU 2400 mg/m ² /die in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Tournigand C et al. J Clin Oncol 2006; 24: 394-400. Andrè T et al. Ann Oncol 2007; 18: 77-81.
FOLFOXIRI	Irinotecan 165 mg/m ² EV in 90' g1 + Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore + 5FU 3200 mg/m ² in IC 48 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Falcone A et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1670-1676. Cremolini C et al. Lancet Oncol 2015; 16:1306-1315
IFL	Irinotecan 125 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 20 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 500 mg/m ² EV in bolo g1 Settimanale per 4 settimane ogni 6	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Saltz LB et al. N Engl J Med 2000; 343: 905-910.
IRINOX	Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1 Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Becouarn L et al. Ann Oncol 2007; 18: 2000-2005.

COLON RETTO (segue)

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
XELIRI + Cetuximab	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m ² EV in 1 ora (le successive) Ogni 7 giorni + Irinotecan 200 mg/m ² EV in 90' g1 + Capecitabina 850 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 g	Minimo per Cetuximab Moderato per XELIRI	Tabella D Tabella B	Metastatico: Cartwright T et al. Clin Colorectal Cancer 2008; 7: 390-396.
XELOX	Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Metastatico: Cassidy J et al. J Clin Oncol 2004; 22: 2084-2091.
XELOX + Bevacizumab	Bevacizumab 7.5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' o 30' (le successive) + Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Minimo per Bevacizumab Moderato per XELOX	Tabella D Tabella B	Metastatico: Saltz LB et al. J Clin Oncol 2008; 26: 2013-2019.
XELIRI	Irinotecan 250 mg/m ² EV in 90' g1 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella C	Metastatico: Patt YZ et al. Am J Clin Oncol 2007; 30: 350-357.
XELIRI + Bevacizumab	Bevacizumab 7.5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' o 30' (successive) + Irinotecan 250 mg/m ² EV in 90' g1 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Minimo per Bevacizumab Moderato per Xeliri	Tabella D Tabella B	Metastatico: Ocvirk J et al. Anticancer Res 2011; 31: 1777-1782.

COLON RETTO (segue)

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Capecitabina	Capecitabina 1000-1250 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	<u>Adiuvante:</u> Twelves C et al. N Engl J Med 2005; 352: 2696-2704. <u>Metastatico:</u> Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2011; 19: 4007-4016. Cassidy J et al. Ann Oncol 2002; 13: 566-575.
5FU IC	5FU 200 mg/m ² /die in IC in continuo <i>Oppure</i> 5 FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Kemeny N et al. J Clin Oncol 1990; 8: 313-318. Schmoll HJ et al. Eur J Cancer 1996; 32: 518-522.
Irinotecan	Irinotecan 350 mg/m ² EV in 90' g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> 125 mg/m ² EV in 90' g1-8-15-22 Ogni 6 settimane	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Cunningham D et al. Lancet 1998; 352: 1413-1418. Rougier P et al: Lancet 1998; 352: 1407-1412. Fuchs CS et al. J Clin Oncol 2003; 21: 807-814.
Oxaliplatino	Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Metastatico:</u> Becouam Y et al. Semin Oncol 1998; 25: 23-31. Diaz-Rubio E et al. Ann Oncol 1998; 9: 105-108.
Panitumumab	Panitumumab 6 mg/kg EV in 60 minuti g1 Ogni 14 giorni	Minimo	Tabella D	<u>Metastatico:</u> Van Cutsem E et al. Ann Oncol 2008; 19: 92-98. Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1658-1664.
Raltitrexed	Raltitrexed 3 mg/m ² EV in 15 minuti g1	Basso	Tabella C	Cunningham D et al. Eur J Cancer 2002; 38: 478-486.
Regorafenib	Regorafenib 160 mg/die OS g1-21 Ogni 28 giorni	Minimo	Tabella D	Grothey A et al. Lancet 2013; 381: 303-312.
Pembrolizumab (MSI-H/dMMR) EAP	Pembrolizumab 200mg EV in 30' Ogni 21 giorni	Minimo	Tabella D	Metastatico: Andrè T et al. NEJM 2020; 383:2207-2218
Trifluridine + Tipiracil	35 mg/m ² due volte al giorno g1-5 e g8-12 Ogni 4 settimane	Basso	TABELLA C	Metastatico: Mayer RJ et al. N Engl J Med 2015; 372:1909-1919

ANO

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
5FU/LV + Mitomicina + Radioterapia	5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 + Mitomicina 10 mg/m ² EV g1 ogni 28 giorni per 2 cicli + RT 45 Gy	Moderato	Tabella B	Ajani JA et al. JAMA 2008; 299: 1914. UKCCCR. Lancet 1996; 348: 1049-1054.
5FU-LV + Cisplatino + Radioterapia	5FU 250 mg/m ² /die in IC gg 1→5 + Cisplatino 10 mg/m ² /die EV gg 1→5 settimanale per 6 settimane + RT 55 Gy	Moderato	Tabella B	Hung A et al. Cancer 2003; 97: 1195-1202.
Cisplatino + 5FU	Cisplatino 75-100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni	Elevato	Tabella A	Faivre C et al. Bull Cancer 1999; 86: 861-865.
Xeloda + RT	825 mg/m ² bid per OS durante RT <i>Oppure</i> 900-1000 mg/m ² PO bid gg 1→5 + RT 5040 cGy	Moderato	Tabella B	Minsky BD. Clin Cololonrectal Cancer 2004; 4 (suppl1) S29-36.

EPATOCARCINOMA

Chemioterapia e immunoterapia sistemica

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Doxorubicina	Doxorubicina 60 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Gish RG et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3069-3075.
Capecitabina + Cisplatino	Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 + Cisplatino 60 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Lee JO et al. Ann Oncol 2009; 20: 1402-1407.
Sorafenib	Sorafenib 400 mg PO bid in continuo	Basso	Tabella C	Lllovet jm et al. Nejm 2008,359:378-390..
Regorafenib	Regorafenib 160 mg/die OS g1-21 Ogni 28 giorni	Minimo	Tabella D	Bruix J et al 2017; 389:56-66

PANCREAS E VIE BILIARI

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Gemcitabina	<p>Gemcitabina 1000 mg/m² EV in 30' g1-8+ Cisplatino 35 mg/m² EV in 1 ora g1-8 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i></p> <p>Gemcitabina 1000 mg/m² EV in 30' g1-15+ Cisplatino 25 mg/m² EV in 1 ora g1-15 Ogni 28 giorni <i>Oppure</i></p> <p>Gemcitabina 1000 mg/m² EV in 30' g1-8+ Cisplatino 70 mg/m² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni (vie biliari)</p>	Elevato	Tabella A	<p>Cascinu S et al. Lancet Oncol 2008; 9: 39-44.</p> <p>Heinemann V et al. J Clin Oncol 2006; 24: 3946-3952.</p> <p>Doval DC et al. Br J Cancer 2004; 90: 1516-1520.</p>
ECF (vie biliari)	Epirubicina 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 60 mg/m ² EV in 1 ora g1 ogni 21 giorni + 5FU 200 mg/m ² /die IC Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Rao S et al. Br J Cancer 2005; 92: 1650-1654.
FOLFIRINOX	Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1+ Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore + 5FU 400 mg/m ² EV g1 + 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Metastatico Conroy T et al. N Engl J Med 2011; 364: 1817-1825.
mFOLFIRINOX	Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Irinotecan 150 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore + 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Adiuvante: Conroy T et al. N Engl J Med 2018; 379:2395-2406.
Gemcitabina + Capecitabina	<p>Gemcitabina 1000 mg/m² EV in 30' g1-8+ Capecitabina 650 mg/m² PO bid gg 1→1Ogni 21 giorni <i>Oppure</i></p> <p>Gemcitabina 1000 mg/m² EV in 30' g1- 8-15 + Capecitabina 830 mg/m² PO bid gg 1→21 Ogni 28 giorni</p>	Basso	Tabella C	<p>Herrmann E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2212-2217.</p> <p>Cunningham D et al. J Clin Oncol 2009; 27: 5513-5518.</p> <p>Knox JJ et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2332-2338.</p>
Gemcitabina + Oxaliplatino	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1 + Oxaliplatino 100 mg/m ² EV in 2 ore g2 Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Louvet C et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3509-3516.
Gemcitabina + RT (Localmente avanzato)	Gemcitabina 400 mg/m ² EV in 30' g1-8- 15-22 + RT locoregionale 30Gy	Moderato	Tabella B	Varadhachary GR et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3487-3495.

PANCREAS E VIE BILIARI (segue)

Schemi di combinazione (continua)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Gemcitabina + RT (Adiuvante)	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1-8- 15-29-36-43 seguito da Gemcitabina 300 mg/m ² EV in 30' g57-64-71-78-85-(91) + RT locoregionale 50.4 Gy	Moderato	Tabella B	Van Laethem JL et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4450-4460.
5FU + RT	5FU 200-250 mg/m ² in IC +RT loco regionale 50.4Gy	Moderato	Tabella B	Regine WF et al. JAMA 2008; 299: 1019-1025.
Nabpaclitaxel +Gemcitabina	Nab paclitaxel 125 mg/m ² EV + Gemcitabina 1000 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Von Hoff D et al. N Engl J Med 2013; 369: 1691-1703.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Docetaxel (vie biliari D.L.648)	Docetaxel 100 mg/m ² EV in lora g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Papakostas P et al. Eur J Cancer 2001; 37: 1833-1838.
Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1-8-15-22-29-36-43, 1 settimana di riposo poi g1-8-15 Ogni 28 giorni Oppure Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1- 8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Berlin JD et al. J Clin Oncol 2002; 20: 3270-3275. Gebbia V et al. J Clin Oncol 2001; 19: 4089-4091. Okusaka T et al. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57: 647-653.
5FU-LV (Mayo Clinic)	5FU 425 mg/m ² /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Neoptolemos JP et al. N Engl J Med 2004; 350: 1200-1210.

STOMACO

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
5FU-LV + Radioterapia	5FU 425mg/m ² /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/m ² /die EV gg 1→5 CT/RT combinata: 5FU 400 mg/m ² /die in bolo EV gg 1→4 e 33→35 + Leucovorin 20 mg/m ² /die EV gg 1→4 e 33→35 + RT 45 Gy Post-CT/RT (2 cicli): 5FU 425 mg/m ² /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/ m ² /die EV gg 1→5 Ogni 28 giorni	Basso Moderato durante RT	Tabella C Tabella B	MacDonald JS et al. N Engl J Med 2001; 345: 725-730.
DCF	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 750 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4991-4997. Ajani A et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3205-3209.
Capecitabina + Docetaxel	Capecitabina 825 mg/m ² PO bid gg 1→14 + Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Giordano KF et al. Ann Oncol 2006; 17: 652-656.
Cisplatino + Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Roth AD et al. Ann Oncol 2000; 11: 301-306.
Cisplatino + 5FU	Cisplatino 75-100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni	Elevato	Tabella A	Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4991-4997.
ECF	Epirubicina 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 60 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 200mg/m ² /die IC Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Waters JS et al. Br J Cancer 1999; 80: 269-272. Cunningham D et al. N Engl J Med 2006; 355: 11-20.
ELF	Leucovorin 300 mg/m ² /die EV in 2 ore gg 1→3 + Etoposide 120 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→3 + 5FU 500mg/m ² /die in bolo EV gg 1→3 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Vanhoefer U et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2648-2657.

STOMACO (segue)

Schemi di combinazione (continua)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Trastuzuma b + Cisplatino +5FU	Trastuzumab 8 mg/kg EV in 90' (I somm.) g1, poi 6 mg/kg EV in 60' + Cisplatino 80 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 800 mg/m ² / die in IC gg 1→5 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bang YJ et al. Lancet 2010; 376: 687-697.
Trastuzumab + Cisplatino + Capecitabina	Trastuzumab 8 mg/kg EV in 90' (I somm.) g1, poi 6 mg/kg EV in 60' + Cisplatino 80 mg/m ² EV in 1ora g1 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bang YJ et al. Lancet 2010; 376: 687-697.
Paclitaxel + Ramucirumab	Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1-8-15 + Ramucirumab 8 mg/kg g1-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Wilke H et al. Lancet Oncol 2014; 15: 1224-1235.
EOX	Epirubicina 50 mg/m ² EV in 1ora g1 + Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1 ogni 21 giorni + Capecitabina 625 mg/m ² PO bid in continuo	Moderato	Tabella B	Cunningham D et al. N Engl J Med 2008; 358: 36-46.
ILF	Irinotecan 80 mg/m ² EV in 90' g1 + 5FU 2000 mg/m ² IC 22 ore g1 + Leucovorin 500 mg/m ² EV in 2 ore g1 Settimanale per 6 Ogni 8 settimane	Moderato	Tabella B	Dank M et al. Ann Oncol 2008; 19: 1450-1457. Moehler M et al. Br J Cancer 2005; 92: 2122-2128.
FLOT	Docetaxel 50 mg/m ² g1 Oxaliplatino 85 mg/m ² g1 Leucovorin 200 mg/m ² g1 5FU 2600 mg/m ² in 24 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Al-Batran S et al. Lancet 2019

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Capecitabina	Capecitabina 1250 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Hong YS et al. Ann Oncol 2004; 15: 1344-1347.
Docetaxel (D.L. 648)	Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Lee JL et al. Cancer Res Treat 2005; 37: 201-207.

10. NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

MAMMELLA

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
CMF	Methotrexate 40 mg/m ² EV g1-8 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1-8 + 5FU 600 mg/m ² EV g1-8 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	<u>Aduvante:</u> Bonadonna G et al. N Engl J .Med 1995; 273: 542-547
A(E)C	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 o Epirubicina 75-90 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A2	<u>Aduvante:</u> Evans TR et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2988- 2995. Goldstein LJ et al. J Clin Oncol 2008; 26: 4092-4099. Langley RE et al. J Clin Oncol 2005; 23: 8322-8330. Pico C et al. Ann Oncol 2004; 15: 79-87. <u>Metastatico:</u> Biganzoli L et al. J Clin Oncol 2002; 20: 3114-3121.
FA(E)C	Doxorubicina 50 mg/m ² EV g1 o Epirubicina 90 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 500 mg/m ² EV g1 + 5FU 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A2	<u>(Neo) Aduvante:</u> Martin M et al. Ann Oncol 2003; 14: 833-842. French Adjuvant Study Group. J Clin Oncol 2001; 19: 602-611. <u>Metastatico:</u> Blajman C et al. Cancer 1999; 85: 1091-1097.
A(E)T (Docetaxel)	Doxorubicina 50 mg/m ² EV g1 (o Epirubicina 75 mg/m ²) + Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 Ogni 21 gg (6-8 cicli)	Moderato	Tabella B	<u>Aduvante:</u> Nabholtz JM et al. J Clin Oncol 2003; 21: 968-975.
TC	Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli)	Moderato	Tabella B	<u>Aduvante:</u> Jones SE et al. J Clin Oncol 2006; 24: 5381-5387.

TA(E)C	Doxorubicina 50 mg/m ² (o Epirubicina 75 mg/m ²) EV g1 + Ciclofosfamide 500 mg/ m ² EV g1 + Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A2	<u>Adiuvante:</u> Martin M et al. N Engl J Med 2005; 352: 2302- 2313. Von Minckwitz G et al. J NCI 2008; 100: 552- 562.
---------------	---	---------	-------------------	--

MAMMELLA (segue)

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
A(E)C→Docetaxel	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 (o Epirubicina 90 mg/m ²) + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) seguiti da Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Docetaxel	Tabella A2 Tabella C	(Neo) Adjuvante: Bear HD et al. J Clin Oncol 2001; 21: 4165-4174. Von Minckwitz G et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2676-2685.
A(E)C→Paclitaxel	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 (o Epirubicina 90 mg/m ²) + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) seguiti da Paclitaxel 175 mg/m ² EV Ogni 21 giorni (4 cicli)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Paclitaxel	Tabella A2 Tabella C	Adjuvante: Citron ML et al. J Clin Oncol 2003; 21: 1431-1439. Mamounas EP et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3686-3696.
A(E)C→Paclitaxel settimanale	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 (o Epirubicina 90 mg/m ²) + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) seguiti da Paclitaxel 80 mg/m ² EV sett. (12 settimane)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Paclitaxel	Tabella A2 Tabella C	Adjuvante: Sparano JA et al. N Engl J Med 2008; 238: 1663-1671.
FEC→Docetaxel	Epirubicina 100 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 500 mg/m ² EV g1 + 5FU 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (3 cicli) seguiti da Docetaxel 100 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (3 cicli)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Docetaxel	Tabella A2 Tabella C	Adjuvante: Rochè H et al. J Clin Oncol 2006; 24: 5664-5671.
TCH	Docetaxel 75 mg/m ² EV + Carboplatino AUC 6 EV g1 + Trastuzumab 4 mg/kg (I somm.), 2 mg/kg (II somm.) settimanale durante la CT, a seguire 6 mg/kg EV Ogni 21 giorni (1 anno)	Moderato per TC Basso per Trastuzumab	Tabella B2 Tabella C	Adjuvante: Slamon D et al. N Engl J Med 2011; 365: 1273-1283.
Bevacizumab + Paclitaxel	Bevacizumab 10 mg/kg EV g1 Ogni 14 giorni + Paclitaxel 90 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Miller KD et al. N Engl J Med 2007; 357: 2666-2676.

MAMMELLA (segue)

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
AC→Paclitaxel →Trastuzumab	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) Seguiti da Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore Ogni 21 giorni (4 cicli) Oppure Paclitaxel 80 mg/m ² EV in 1 ora sett (12 sett) + Trastuzumab 4mg/kg EV in 90' (I somm.), poi 2 mg/kg EV in 30'poi 6 mg/kg EV Ogni 21 giorni	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Paclitaxel Minimo per Trastuzumab	Tabella A2 Tabella C Tabella D	Adiuvante: Romond EH et al. N Engl J Med 2005; 353: 1673-1684. Gasparini GP et al. Breast Cancer Res Treat 2007; 101: 355-365.
AC→Docetaxel →Trastuzumab	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli)Seguiti da Docetaxel 100 mg/m ² EV in 1 ora Ogni 21 giorni (4 cicli) + Trastuzumab 4 mg/kg EV in 90' (I somm.), poi 2 mg/kg EV in 30' (11 sett) poi 6 mg/kg EV Ogni 21 giorni (1 anno)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Docetaxel Minimo per Trastuzumab	Tabella A2 Tabella C Tabella D	Adiuvante: Neyt M et al. Ann Oncol 2006; 17: 381-390.
Lapatinib + Capecitabina	Lapatinib 1250 md/die PO continuativo+ Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Geyer CE et al. N Engl J Med 2006; 335: 2773-2743.
Docetaxel (o Paclitaxel) Trastuzumab + Pertuzumab	Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 ogni 21 g (o Paclitaxel 80 mg/m ² EV ogni 7 g) Trastuzumab 8 mg/kg (I somm.), successivamente 6 mg/kg EV ogni 21 g, Pertuzumab 840 mg (I somm.), 420 mg (le successive), EV ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 109-119.
Vinorelbina + Capecitabina	Vinorelbina 25 mg/m ² EV g1-8 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Ghosn M et al. Anticancer Res 2006; 26: 2451-2456.
Ciclofosfamide + Metotrexate	Ciclofosfamide 50 mg/die PO continuativo + Metotrexate 2.5 mg PO (2 volte a settimana)	Basso	Tabella C	Metastatico: Gebbia V. Anticancer Res 2012; 32: 529-536.
Doxorubicina liposomale + Ciclofosfamide	Doxorubicina liposomale 50-60 mg/m ² g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A2	Metastatico: Batist G et al. J Clin Oncol 2001; 19: 1444-1454.

MAMMELLA (segue)

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Gemcitabina + Paclitaxel	Gemcitabina 800 mg/m ² EV g1-8 + Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni Oppure Gemcitabina 1250 mg/m ² EV g1-8 + Paclitaxel 175 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Albain KS et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3950-3957.
Vinorelbina + Gemcitabina	Vinorelbina 30 mg/m ² EV g1-8 + Gemcitabina 1200 mg/m ² EV g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Martin M et al. Lancet Oncol 2007; 8: 219-225.
XT	Capecitabina 1250 mg/m ² PO bid gg 1→14 + Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2812-2823.
TCP	Paclitaxel 175 mg/m ² EV g2 + Carboplatino AUC 6 EV g2 + Trastuzumab 4 mg/kg (I somm), 2 mg/kg (II somm) sett. durante la CT, poi 6 mg/kg EV ogni 21 giorni	Moderato per CP Basso per Trastuzumab	Tabella B2 Tabella C	<u>Metastatico:</u> Robert N et al. J Clin Oncol 2006; 24: 2786-2792.
NAB-Paclitaxel+ Atezolizumab (uso compassionevole)	NAB-Paclitaxel 100 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni+ Atezolizumab 840 mg EV g1-15 ogni 28 giorni	Basso Minimo	Tabella C Tabella D	<u>Metastatico:</u> Schimid P et al. N Engl J Med 2018; 379:2108-2121
Lapatinib+ Herceptin	Lapatinib 1000 mg po + Herceptin 4 mg/kg ev prima settimana →Herceptin 2mg/kg	Basso Minimo	Tabella C Tabella D	<u>Metastatico:</u> O' Shaughnessy J et al. 2008 ASCO annual meeting. Abstract 1015

MAMMELLA (segue)

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Docetaxel	Docetaxel 60-100 mg/m ² EV Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Chan S et al. J Clin Oncol 1999; 17: 2341-2354.
Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Paclitaxel 80-100 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Sledge GW et al. J Clin Oncol 2003; 21: 588-592. Perez EA et al. J Clin Oncol 2001; 19: 4216-4223.
Gemcitabina	Gemcitabina 800-1200 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Carmichael J et al. J Clin Oncol 1995; 13: 2731-2736. Spielmann M et al. Oncology 2001; 60: 303-307.
NAB-Paclitaxel	NAB-Paclitaxel 260 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> NAB-Paclitaxel 150 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Gradishar WJ et al. J Clin Oncol 2005; 23: 7794-7803.
Olaparib	Olaparib tablets 150 mg (300 mg bid) continuativo fino a progressione e/o tossicità	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Robson ME et al. N Engl J Med. 2017; 377:523-533 Robson ME et al. Annals of Oncology 30: 558-566,2019
Neratinib	Neratinib 240 mg/die(6 cp da 40mg/die) continuativo per un anno dopo trastuzumab adiuvante	Basso	Tabella C	<u>Adiuvante:</u> Chan A. et al.Lancet 2016 Volume 17,ISSUE 3,P367-377

MAMMELLA (segue)

Monoterapia (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Eribulina	Eribulina 1.23 mg/m ² (pari a 1.4 mg/m ² di Eribulina mesilato) EV g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Cortes J et al. Lancet 2011; 377: 914-923.
Capecitabina	Capecitabina 1250 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni Oppure Capecitabina 1500 mg PO continuativo	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Fumoleau P et al. Eur J Cancer 2004; 40: 536-542. Hennessy BT et al. Ann Oncol 2005; 16: 1289-1296. Fedele P. Eur J Cancer 2012; 48: 24-29.
Vinorelbina	Vinorelbina 25-30 mg/m ² EV in 15 minuti settimanale	Minimo	Tabella D	<u>Metastatico:</u> Fumoleau P et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1245-1252. Twelves SC et al. Br J. Cancer 1994; 70: 990-993.
Trastuzumab Emtansine	Trastuzumab Emtansine 3.6 mg/kg EV Ogni 21 g Fino a progressione o tossicità inaccettabile	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Verma S et al. NEJM 2012; 367: 1783-1791.
Palbociclib	Palbociclib 125 mg/die PO gg 1→21 Ogni 21 g	Minimo	Tabella D	<u>Metastatico:</u> DeMichele A et al. Clin Cancer Res 2015; 21: 995-1001.

MAMMELLA (segue)

Ormonoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Anastrozolo	Anastrozolo 1mg/die PO	Minimo	Tabella D	<u>Adiuvante:</u> Forbes JF et al. Lancet Oncol 2008 ; 9: 45-53. Kaufmann M et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2664-2670. <u>Metastatico:</u> Milla-Santos A et al. Am J Clin Oncol 2003; 26: 317-322. Nabholtz JM et al. Eur J Cancer 2003; 39: 1684-1689.
Exemestane	Exemestane 25 mg/die PO	Minimo	Tabella D	<u>Adiuvante:</u> Coombes RC et al. Lancet 2007; 369: 559-570. Mamounas EP et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1965-1971. <u>Metastatico:</u> Paridaens RJ et al. J Clin Oncol 2008; 26: 4883-4890.
Fulvestrant	Fulvestrant 500 mg IM g1-15-29 e poi mensilmente	Minimo	Tabella D	<u>Metastatico:</u> DiLeo A et al. Proc SABCS 2009.
Letrozolo	Letrozolo 2.5 mg/die PO	Minimo	Tabella D	<u>Adiuvante:</u> Coates AS et al. J Clin Oncol 2007; 25: 486-492. Goss PE et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1948 1955. <u>Metastatico:</u> Rose C et al. Eur J Cancer 2003; 39: 2318-2327.
Megestrol acetato	Megestrol 40-160 mg/die PO	Minimo	Tabella D	<u>Metastatico:</u> Abrams J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 64-73.
Tamoxifene	Tamoxifen 20 mg/die PO	Minimo	Tabella D	<u>Adiuvante:</u> EBCTCG. Lancet 1998; 351:1451-1467.
Everolimus+ Examestane	Everolimus 10 mg/die + Examestane 25 mg/die PO	Minimo per Exemestane Basso per Everolimus	Tabella D Tabella C	<u>Metastatico:</u> Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520-529.

MAMMELLA (segue)

Ormonoterapia (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Palbociclib + Letrozolo	Palbociclib 125 mg/die PO gg1→21 ogni 28 giorni + Letrozolo 2.5 mg/die PO	Minimo	Tabella D	Metastatico: Finn RS et al. N Engl J Med 2016;375 :1925-1936
Palbociclib + Fulvestrant	Palbociclib 125 mg/die PO gg 1→21 ogni 28 giorni + Fulvestrant 500 mg IM g1-15-29 e poi mensilmente	Minimo	Tabella D	Metastatico: Cristofanilli M et al. Lancet 2016, volume 17, ISSUE4, P425-439 Turner NC et al. N Engl J Med 2018; 379:1926-1936
Ribociclib + Letrozolo	Ribociclib 600 mg/die PO gg 1→21 ogni 28 giorni + Letrozolo 2.5 mg/die PO	Minimo	Tabella D	Metastatico: Hortobagyi GN et al. N Engl J Med 2016; 375: 1738 -1748
Abemaciclib + NSAI (CNN)	Abemaciclib 150 mg BID gg1→28+ Letrozolo 2.5 mg/die PO <i>oppure</i> Anastrozolo 1mg/die PO	Minimo	Tabella D	Metastatico: Goetz MP et al. J Clin Oncol 2017, 35:3638-2646
Abemaciclib + Fulvestrant (CNN)	Abemaciclib 150 mg BID gg1→28+ Fulvestrant 500 mg IM g1-15-29 e poi mensilmente	Minimo	Tabella D	Metastatico: Sledge GW Jr et al. J Clin Oncol 2017, 35(25): 2857-2859 Sledge GW et al. JAMA Oncology

11. NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI GINECOLOGICI

CERVICE UTERINA

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Ifosfamide	Cisplatino 50 mg/m ² /die EV in 1 ora g1 + Ifosfamide 5000 mg/m ² EV in 24 ore g1 + MESNA 6000 mg/m ² durante Ifosfamide + 12 ore dopo Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bloss JD et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1832-1837.
Cisplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 135 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Cisplatino 50-75 mg/m ² in 1 ora g2 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Rose PG et al. J Clin Oncol 1999; 17: 2676-2680. Monk BJ et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4649-4657.
Cisplatino + Vinorelbina	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 1 ora g1 ogni 21 giorni + Vinorelbina 25 mg/m ² EV g1, 8	Elevato	Tabella A	Pignata S et al. J Clin Oncol 1999; 17: 756-760.
TIP	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Cisplatino 50-75 mg/m ² EV in 1 ora g2 + Ifosfamide 5000 mg/m ² EV in 24 ore g1 + MESNA 6000 mg/m ² durante Ifosfamide + 12 ore dopo ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bloss JD et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1832-1837. Omura GA et al. J Clin Oncol 1997; 15: 165-171.
Cisplatino + 5FU	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Weiss GR et al. Gynecol Oncol 1990; 37: 354-358.
Cisplatino + Paclitaxel e/o Topotecan * Bevacizumab	Paclitaxel 135 o 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 o Topotecan 0.75 mg/mq g1→3 + Cisplatino 50-mg/m ² in 1 ora g2 +Bevacizumab 15 mg/kg Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Penson RT et al. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):301-11.

CERVICE UTERINA (segue)

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino	Cisplatino 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Moore DH et al. J Clin Oncol 2004; 22: 3113-3119.
Cisplatino + Radioterapia	Cisplatino 40 mg/m ² EV in 1 ora settimanale per 5-6 settimane + RT	Moderato	Tabella B	Rose et al. N Engl J Med 1995;15: 1144.
Capecitabina (D.L.648) +/- RT	Capecitabina 825-850 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Domingo E et al. Oncologist 2009; 14, 828–834.
Ifosfamide	Ifosfamide 1.2-1.4 g/m ² /die EV gg 1→5 + MESNA 1200 mg/m ² durante Ifosfamide	Moderato	Tabella B	Buda A et al. Oncology 2003; 65 (Suppl 2): 63-66. Sutton GP. et al. Semin Oncol. 1992; 19: 31-44.
Vinorelbina	Vinorelbina 30 mg/m ² EV g1 Ogni 7 giorni	Minimo	Tabella D	Morris et al. J Clin Oncol 1998; 16: 1094–1098.
Topotecan	Topotecan 1.5 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Bookman MA et al. Gynecol Oncol 2000; 77: 446-449.

OVAIO

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Carboplatino + Doxorubicina liposomiale peghilata	Doxorubicina liposomiale peghilata 30 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Carboplatino AUC 5 EV in 1 ora g1 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B2	Pujade-Lauraine E et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3323-3329.
Carboplatino + Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 + Carboplatino AUC 4 EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Pfisterer J et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4699-4707.
Carboplatino+ Gemcitabina+ Bevacizumab	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 + Carboplatino AUC 4 EV in 1 ora g1+ Bevacizumab 15 mg/kg g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Aghajanian C et al. J Clin Oncol 2011; 29 (suppl.).
Carboplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Carboplatino AUC 5-7 EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Bolis G et al. J Clin Oncol 2004; 22: 686-690. Ozols RF et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3194-3200.
Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Carboplatino AUC 5-7 EV in 1 ora g1 + Bevacizumab 15 mg/kg g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Burger et al. N Engl J Med 2011; 365: 2473-2483.
Cisplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 135 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Muggia FM et al. J Clin Oncol 2000; 18: 106-115. Piccart MJ et al. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 699-708. Spriggs DR et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4466- 447.
Trabectedina + Doxorubicina liposomiale peghilata	Doxorubicina 30 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Trabectedina 1.1 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Monk BJ et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3107-3114

OVAIO (segue)

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Bevacizumab (mantenimento)	Bevacizumab 15 mg/kg EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Minimo	Tabella D	Burger et al. N Engl J Med 2011; 365: 2473-2483.
Carboplatino	Carboplatino AUC 5-7 EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Reed NS et al. Eur J Cancer 2006; 42: 179-185.
Doxorubicina liposomiale peghilata	Doxorubicina liposomiale peghilata 40- 50 mg/m ² EV in 90 minuti (prima infusione), 1ora (infusioni successive in assenza di reazioni avverse) g1 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Gordon AN et al. J Clin Oncol 2000; 18: 3093-3100. Ferrandina G et al. J Clin Oncol 2008; 26: 890-896. Rose PG et al. Oncologist 2005; 10: 205-214
Paclitaxel	Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1, 8, 15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Markman M et al. Gynecol Oncol 2006; 101: 436-440.
Ciclofosfamide	Ciclofosfamide 50 mg /die per OS fino a PD e/o tossicità inaccettabile	Minimo	Tabella D	Watanabe Y et al. Int J Clin Oncol 2010; 15: 468-471.
Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Ten Bokkel Huinink W et al. Ann Oncol 2004; 15: 100-103. Piccart MJ et al. J Clin Oncol 2000; 18: 1193-1202. Omura G et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2843-2848.
Gemcitabina	Gemcitabina 800-1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 (-15) Ogni 21-28 giorni	Basso	Tabella C	Ferrandina G et al. J Clin Oncol 2008; 26: 890-896. Mutch DG et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2811-2818.
Topotecan	Topotecan 4 mg/m ² /die EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Sehouli J et al. J Clin Oncol 2011; 29: 242-248.
Topotecan	Topotecan 1.5 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Ten Bokkel Huinink W et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2183-2193. Sehouli J et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3176-3182.
Tamoxifene	Tamoxifene 20 mg cpr/die per OS Fino a PD	Minimo	Tabella D	Hatch KD et al. Cancer. 1991; 68: 269-271. Markman M et al. Gynecol Oncol 1996; 62: 4-6.
Letrozolo	Letrozolo 2.5 mg cpr/die per OS fino a PD	Minimo	Tabella D	Smyth JF et al. Clin Cancer Res 2007; 13: 3617-3622.

OVAIO (segue)

Monoterapia (continua)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Anastrozolo	Anastrozolo 1 mg cpr/die per OS fino a PD	Minimo	Tabella D	Gershenson DM et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl; ASCO 2016 abstr 5502).
Olaparib (mantenimento)	Olaparib 400 mg bid cps/die fino a progressione e/o tossicità	Basso	Tabella C	Ledermann J et al. N Engl J Med 2012; 366:1382–1392.
	Olaparib 300 mg/BID cpr /die fino a progressione e/o tossicità			Matulonis UA et al. Cancer 2016; 122: 1844-1852.
Rucaparib (mantenimento)	Rucaparib 600 mg/bid cpr/die fino a progressione e/o tossicità	Basso	Tabella C	Coleman R Et al. Lancet. 2017 Oct 28;390(10106): 1949-1961
Niraparib (mantenimento)	Niraparib 300 mg cpr/die fino a progressione e/o tossicità	Basso	Tabella C	Mirza MR et al. N Engl J Med. 2016 Dec 1;375(22):2154-2164

TUMORI GERMINALI FEMMINILI

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
PEB	Cisplatino 20 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 100 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Bleomicina 30UI EV in bolo giorni 2-9-16 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A/ Tabella E	Gershenson D et al. J Clin Oncol 1990; 8: 715-720. Gershenson DM. J Clin Oncol 2007; 25: 2938-2943.
TIP	Paclitaxel 250 mg/m ² EV in 24 ore g1 + Cisplatino 25 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 + Ifosfamide 1500 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 + MESNA 500 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Kondagunta GV et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6549-6555.
PEI	Cisplatino 20 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 100 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Ifosfamide 1200 mg/m ² / die EV in 1 ora gg 1→5 + MESNA 1200 mg/m ² /die in 1 ora gg 1→5 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Loehrer PJ et al. Ann Intern Med 1988; 109: 540-546.
GOP	Gemcitabina 800 mg/m ² EV g1, 8 in 30 min + Oxaliplatino 130 mg/m ² EV g1 in 2 ore + Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1-8 in 1 ora Ogni 21 giorni per 6 cicli	Moderato	Tabella B	Oechsle k et al. Eur Urol 2011; 60: 850-855. Bokemeyer C et al. Ann Oncol 2008; 19: 448-453.

TUMORI DEL TROFOBLASTO

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
EMA-CO	Etoposide 100 mg/m ² EV 60' g1-2 + Methotrexate 100 mg/m ² EV bolo g1 + Acido folinico 15 mg per OS ogni 12 h g2, 3 + Actinomicina D 0.5 mg EV g1, 2 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV bolo g8 + Vincristina 1 mg/m ² EV bolo g8	Elevato	Tabella A	Newlands ES et al. Br J Obsyct Gynec 1991; 98: 550-557.
Methotrexate	Methotrexate 1 mg/m ² IM g1-3-5-7 ogni 2 settimane + Acido folinico 0.1 mg/kg per OS g2-4-6-8	Basso	Tabella C	Berkowitz RS et al. Gynecol Oncol 1986; 23: 111-118.
Methotrexate	40 mg/m ² EV g1 Ogni 7 settimane	Basso	Tabella C	Gleeson NC et al. Eur J Gynecol Oncol 1993; 14: 461-465.

VULVA E VAGINA

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Paclitaxel	Cisplatino 70 mg/m ² EV in 1 ora g1+ Paclitaxel 175 mg/m ² g1 EV in 3 ore Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bellati F et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 227-231.
Cisplatino + Vinorelbina	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1+ Vinorelbina 25 mg/m ² EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Cormio G et al. Oncology 2009; 77: 281-284.
Cisplatino + 5FU + Radioterapia	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni per 2 cicli + RT 44-54 Gy <i>Oppure</i> Cisplatino 4 mg/m ² /die in IC gg 1→4 + 5FU 250 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni settimana per 4 settimane durante la radioterapia	Elevato	Tabella A	Berek JS et al. Gynecol Oncol 1991; 42: 197-201. Eifel PJ et al. Gynecol Oncol 1995; 59: 51-56.

VULVA E VAGINA (segue)

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino	Cisplatino 50-100 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bellati F et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 227-231.
Capecitabina (D.L. 648) +/- RT	Capecitabina 825-850 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Bellati F et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 227-231.

ENDOMETRIO

Ormonoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Medrossiprogesterone acetato	Medrossiprogesterone acetato 200 mg/ die per OS	Minimo	Tabella D	Thigpen JT et al. J Clin Oncol 1999; 17: 1736-1744.
Megestrol acetato	Megestrol acetato 160 mg/die per OS	Minimo	Tabella D	Lentz SS et al. J Clin Oncol 1996; 14: 357-361.
Tamoxifene	Tamoxifene 20-40 mg/die per OS	Minimo	Tabella D	Thigpen JT et al. J Clin Oncol 2001; 19: 364-367.

Schemi di chemioterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Doxorubicina	Doxorubicina 60 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Thigpen JT et al. J Clin Oncol 2004; 22: 3902-3908.
Doxorubicina liposomiale	Doxorubicina liposomiale 50 mg/m ² g1 EV in bolo Ogni 4 settimane	Moderato	Tabella B	Nagao S et al. Cancer Chemother Pharmacol 2015; 76: 335-342.
Ciclofosfamide	50 mg per OS/die fino a progressione	Minimo	Tabella D	Reinhardt J, et al. Anticancer Drugs 2011; 22: 822-824. Sánchez-Muñoz A et al. Oncology 2010; 79: 98-104.
Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Hoskins PJ et al. J Clin Oncol 2001; 19: 4048-4053.

ENDOMETRIO (segue)

Schemi di chemioterapia (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino	Cisplatino 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Vergote I et al. Gynecol Oncol 2015; 138: 278-284.
Carboplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Carboplatino AUC 6 EV in 1 ora g1 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B2	Scudder SA et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 610-615. Hoskins PJ et al. J Clin Oncol 2001; 19: 4048-4053.
TAP	Doxorubicina 45 mg/m ² EV in bolo g1 + Cisplatino 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Paclitaxel 160 mg/m ² EV in 3 ore g2 Ogni 21 giorni +G-CSF	Elevato	Tabella A	Fleming GF et al. J Clin Oncol 2004; 2159-2166.

TUMORI UROLOGICI

PENE

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino+ Paclitaxel	Cisplatino 80 mg/m ² EV g1+ Paclitaxel 175 mg/m ² g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Sonpavde G. et al. Ann Oncol 2013; 24: 1179-1189.
CF	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 2→6 Ogni 28 giorni	Elevato	Tabella A	Hussein AM et al. Cancer 1990; 65: 433-438.
CMV	Cisplatino 20 mg/m ² EV in 1 ora gg 2→6 + Methotrexate 200 mg/m ² in bolo EV g1-15 + Bleomicina 10 mg/m ² IM oppure EV in bolo g 2-6 Ogni 21 giorni Oppure Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Methotrexate 25 mg/m ² in bolo EV g1-8 + Bleomicina 10 U/mq IM oppure EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Hakenberg OW et al. BJU Int 2006; 98: 1225-1227. Haas GP et al. J Urol 1999; 161: 1823-1825.
Cisplatino Vinorelbina (D.L. 648)	Cisplatino 60 mg/m ² g1 EV + Vinorelbina 25 mg/m ² g1, 8 Ogni 21giorni	Elevato	Tabella A	Hussein AM et al. Cancer 1990; 65: 433-438.
VBM	Vincristina 1 mg in bolo EV g1 + Bleomicina 15 U IM g1-2 + Methotrexate 30 mg per OS gg 1→3 Settimanale per 12 settimane	Moderato	Tabella B	Pizzocaro G et al. Acta Oncologica 1988; 27: 823-824.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Bleomicina	Bleomicina 10-30 mg/m ² IM oppure EV in bolo Settimanale	Minimo	Tabella D	Ahmed T et al. Anticancer Res 1984; 4: 289-292.
Methotrexate	Methotrexate 30 mg/m ² in bolo EV Settimanale	Basso	Tabella C	Ahmed T et al. J Urol 1984; 132: 465-468.
Capecitabina (D.L. 648)	Capecitabina 1000 mg/m ² OS gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Hussein AM et al. Cancer 1990; 65: 433-438.

PROSTATA

Ormonoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Bicalutamide	Bicalutamide 50 mg/die per OS in continuo (per blocco androgenico totale) <i>Oppure</i> Bicalutamide 150 mg/die per OS in continuo	Minimo	Tabella D	Fradet Y et al. Exp Rev Anticancer Therapy 2004; 4: 37-48. Smith MR et al. J Clin Oncol 2004;22:2546-2553 Wellington K et al. Drugs 2006; 66: 837-850.
Degarelix	Degarelix 240 mg SC (prima dose) poi 80 mg SC Ogni 28 giorni	Minimo	Tabella D	Gittelman M et al. J Urol 2008; 80: 1986-1992. Klotz L et al. BJU Int 2008; 102: 1531-1538.
Flutamide	Flutamide 250 mg tid per OS in continuo	Minimo	Tabella D	Burns-Cox N et al. Int J Urol 2002; 9: 431-434. Murphy JC et al. J Androl 2004; 25: 630-634.
Goserelin	Goserelin acetato 3.6 mg SC Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Goserelin 10.8 mg SC Ogni 3 mesi	Minimo	Tabella D	Soloway MS et al. Urology 1991; 37: 46-51.
Leuprorelina	Leuprorelina acetato 3.75 mg SC Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Leuprorelina 11.25 mg SC Ogni 3 mesi	Minimo	Tabella D	Persad R et al. Int J Clin Pract 2002; 56: 389-396.
Triptorelina	Triptorelina acetato 3.75 mg SC Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Triptorelina 11.25 mg SC Ogni 3 mesi	Minimo	Tabella D	Pathak AS et al. J Urol 2007; 177: 2132-2136.
Blocco androgenico Totale	Bicalutamide 50 mg/die per OS in continuo o Flutamide 250 mg per OS + Degarelix o Goserelin o Leuprorelina o Triptorelina ogni 28 gg	Minimo	Tabella D	Schellhammer P et al. Urology 1995; 45: 745-752. Sarosdy MF et al. Urology 2000; 55: 391-396. De Bono et al. NEJM 2011;
Abiraterone	Abiraterone 1000 mg/die cpr + Prednisone 10 mg/die per OS	Minimo	Tabella D	Beer YM et al. NEJM 2014;371:424-433
Enzalutamide	Enzalutamide 160 mg/die	Minimo	Tabella D	Smith et al. N Engl J Med 2018; 378:1408-1418
Apalutamide	Apalutamide 240 mg tot/die	Minimo	Tabella D	

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cabazitaxel	Prednisone 10 mg/die per OS + Cabazitaxel 25 mg/m ² in 60 minuti g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	De Bono JS et al. Lancet 2010; 376: 1147-1154.
Docetaxel	Prednisone 5 mg bid per OS in continuo + Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Tannock IF et al. N Engl J Med 2004; 35: 1502-1512. Berthold DR et al. J Clin Oncol 2008; 26: 242-245.
Vinorelbina	Vinorelbina 25 mg/m ² EV g1 Ogni 7 giorni Vinorelbina 60 mg/m ² OS g1, 8 Ogni 21 gg	Minimo	Tabella D	Oudard S et al. Ann Oncol 2001; 12: 847-852. Caristi NJ et al. Chemother 2008; 20: 368-373.
Ciclofosfamide	Ciclofosfamide 50 mg /die per OS fino a PD	Minimo	Tabella D	Yashi M et al. Clin Genitourin Cancer 2014; 12: e197-203.
Mitoxantrone	Prednisone 5 mg bid per OS in continuo + Mitoxantrone 12 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Tannock IF et al. J Clin Oncol 1996; 14: 1756-1764. Berry W et al. J Urol 2002; 168: 2439-2443.

SURRENE

Schemi di chemioterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Mitotane	Mitotane inizio con 2-3 gr/die per OS; aumento graduale del dosaggio (es ogni 2 settimane) fino a massimo 10 gr/die	Moderato	Tabella B	Boven E et al. Cancer 1984; 53: 26-29. Wooten MD et al. Cancer 1993; 72: 3145-3155.
EDX	Doxorubicina 40 mg/m ² EV g1+ Etoposide 100 mg/m ² gg 2→4 EV + Cisplatino 40mg/m ² gg 3→4Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Fassnacht M, et al. N Engl J Med 2012; 366: 2189–2197.
PEB	Cisplatino 20 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 100 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Bleomicina 30 unità EV in bolo gg 2-9-16 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A/ Tabella E	Berruti A et al. Endocr Relat Cancer 2005; 12: 657-666.

RENE

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Bevacizumab +IFN- Alfa	Bevacizumab 10 mg/kg EV g1 in 90 minuti (prima infusione), 60 minuti (seconda infusione) o 30 minuti (successive infusioni) ogni 14 giorni + IFN-alfa 9 MIU SC 3 volte/settimana per non oltre 1 anno	Basso	Tabella C	Escudier B et al. Lancet 2007; 370: 2103-2111. Rini BI et al. J Clin Oncol 2008; 26: 5422-5428.
Axitinib	Axitinib 10 mg/die per OS in continuo	Basso	Tabella C	Escudier B et al. Br J Cancer 2014; 110: 2821-2828.
Everolimus	Everolimus 10 mg/die per OS in continuo	Basso	Tabella C	Motzer R et al. Lancet 2008; 372: 449-456.
Nivolumab	Nivolumab 3 mg/Kg EV in un 1 ora g1 Ogni 14 gg	Minimo	Tabella D	Motzer R et al. N Engl J Med 2015; 373: 1803-1813.
Pazopanib	Pazopanib 800 mg/die per OS in continuo	Basso	Tabella C	Sternberg CN et al. J Clin Oncol 2009; 27: abstract 5021.
Sorafenib	Sorafenib 400 mg/die bid per OS in continuo	Basso	Tabella C	Escudier B et al. J Clin Oncol 2009; 27: 1280-1289 Escudier B et al. N Engl J Med 2007; 356: 125-134.
Sunitinib	Sunitinib 50 mg/die per OS per 28 giorni Ogni 6 settimane	Basso	Tabella C	Motzer RJ et al. N Engl J Med 2007; 356: 115-124. Cella D et al. J Clin Oncol 2008; 6: 3763-3769.
Temsirolimus	Temsirolimus 25 mg/m ² EV in 30 minuti settimanale	Minimo	Tabella D	Hudes C et al. N Engl J Med 2007; 356: 2271-2281.
Cabozantinib	Cabozantinib 60 mg/die per OS fino a pd	Basso	Tabella C	Choueriri et al. Lancet 2016, 17.917-27. Choueiri et al. jCO 2017,35(6) 591-597
Axitinib + Pembrolizumab	Axitinib 5mg bid /die+ Pembrolizumab 200 mg g1 ogni 21 gg in 30 minuti	Basso	Tabella C	Rini et all N Engl J Med 2019; 380:1116-112

TESTICOLO (segue)

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
PEI	Cisplatino 20 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 75 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Ifosfamide 1200 mg/m ² / die EV in 1 ora gg 1→5 +MESNA 1200 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Loehrer PJ et al. Ann Intern Med 1988; 109: 540-546.
Paclitaxel Gemcitabina	Paclitaxel 100 mg/m ² EV g1-8-15 + Gemcitabina 1000 mg g1-8-15 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Einhorn et al. J Clin Oncol 2007; 25: 513-516.
TIP	Paclitaxel a 250 mg/m ² EV in 24 ore g1 + Cisplatino 25 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 + Ifosfamide 1500 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 + MESNA 500 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 Ogni 21 giorni con G-CSF	Elevato	Tabella A	Kondagunta GV et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6549-6555.
GOP	Gemcitabina 800 mg/m ² EV g1-8 in 30 min + Oxaliplatino 130 mg/m ² EV g1 in 2 ore + Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1, 8 in 1 ora Ogni 21 giorni per 6 cicli	Moderato	Tabella B	Oechsle K et al. Eurn Urol 2011; 60: 850-855. Bokemeyer C et al. Ann Oncol 2008; 19: 448-453.
Gemcitabina+ Oxaliplatino	Gemcitabina 1000 mg/m ² g1-8 + Oxaliplatino 130 EV mg/m ² g1 Ogni 21 gg	Moderato	Tabella B	De Gu et al. Eur Urol 2006; 50: 1032-1038. Pectasides D et al. Ann Onc 2004; 15: 493-497.
PEB	Cisplatino 20 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 100 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Bleomicina 30 unità EV in bolo gg 2-9-16 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A/ Tabella E	Nichols CR et al. J Clin Oncol 1998; 16: 1287-1293.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Carboplatino AUC 7	Carboplatino AUC 7 g1 Ogni 21 giorni per un solo ciclo	Moderato	Tabella B2	Oliver RT et al. J Clin Oncol 2011; 29: 957-962.
Ifosfamide	Ifosfamide 1500 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + MESNA 1200 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 Ogni 21 gg	Moderato	Tabella B	Miller KD et al. J Clin Oncol 1997; 15: 1427-1431.
Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Motzer RJ. Semin Oncol 1997; 24: S15-83-S15-85.

VESICICA (incluso tumori uroteliali, della pelvi e del dotto collettore del Bellini)

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Carboplatino + Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² in 30 minuti g1-8 EV + Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Bamias A et al. Cancer 2006; 106: 297-303. Dogliotti L et al. Eur Urol 2007; 52: 134-141.
Cisplatino + Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8-15 + Cisplatino 70 mg/m ² EV in 1 ora g2 Ogni 28 giorni	Elevato	Tabella A	Von der Maase H et al. J Clin Oncol 2000; 18: 3068-3077.
Carboplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Carboplatino AUC 5-/.5 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Vaughn D et al. Cancer 2002; 95: 1022-1027.
M-VAC	Methotrexate 30 mg/m ² EV in bolo g1- 15-22 + Vinblastina 3 mg/m ² EV in bolo g1-15-22 + Doxorubicina 30 mg/m ² EV in bolo g2 + Cisplatino 70 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 28 giorni +G-CSF	Elevato	Tabella A	Von der Maase H et al. J Clin Oncol 2000; 18: 3068-3077. Sternberg CN et al. Eur J Cancer 2006; 42: 50-54. Dreicer R et al. Cancer 2004; 100: 1639-1645.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Gemcitabina	Gemcitabina 1200 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 (-15) Ogni 21 (-28) giorni	Basso	Tabella C	Stadler WM et al. J Clin Oncol 1997; 15: 3394-3398.
Vinflunina	Vinflunina 320 mg/m ² EV in 20 minuti g1 Ogni 21 giorni	Minimo	Tabella D	Bellmunt J et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4454-4461.
Paclitaxel (D.L. 648)	Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1, 8, 15 in 3 ore Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Paclitaxel 200 mg/m ² EV in 3 ore Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Joly F et al. Clin Genitourin Can 2009; 7: E28-33 Papamichael D et al. Br J Cancer 1997; 75: 606-607
Pembrolizumab	Pembrolizumab 200 mg tot g1 ogni 21 gg	Minimo	Tabella D	Bellmunt J et al. N Engl J Med. 2017 Mar 16;376

12. TUMORI RARI

TUMORI NEUROENDOCRINI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Octreotide LAR	Octreotide LAR 20-60 mg IM Ogni 4 settimane	Minimo	Tabella D	Panzuto F et al. Ann Oncol 2006; 17: 461-466. Rubin J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 600-606.
Lanreotide LAR	Lanreotide LAR 60-120 mg SC Ogni 4 settimane	Minimo	Tabella D	Ruszniewski P et al. Neuroendocrinology 2004; 20:244-251.
IFN-alfa	IFN-alfa 3.000.000-5.000.000 U SC 3 volte/settimana in continuo	Minimo	Tabella D	Dahan L et al. Endocr Relat Cancer 2009; 16: 1351-1361. Dirix LY et al. Anticancer Drugs 1996; 7: 175-181.
Everolimus	10 mg die PO tutti i giorni	Basso	Tabella C	Yao JC et al. N Engl J Med 2011; 364: 514-523.
Sunitinib	Sunitinib 37,5 mg/die OS	Basso	Tabella C	Raymond E et al. N Engl J Med 2011; 364: 501-513.

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Etoposide	Cisplatino 45 mg/m ² EV in 60' g2-3 + Etoposide 130 mg/m ² EV in 60' gg 1→3 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Moertel CG et al. Cancer 1991; 68: 227-232.
FDE	5FU 500 mg/m ² /die EV gg 1→3 + Dacarbazina 250 mg/m ² EV in 1 ora gg 1→5 + Epirubicina 50 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> 5FU 500 mg/m ² /die EV gg 1→3 + Dacarbazina 200 mg/m ² EV in 1 ora gg 1→3 + Epirubicina 30 mg/m ² EV 1→3 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bajetta E et al. Ann Oncol 2002; 13: 614-621. Walter T et al. Clin Colorectal Cancer 2010; 9: 248-254. Bajetta E et al. Cancer 1998; 83: 372-378.
Doxorubicina + Streptozotocina	Doxorubicina 50 mg/m ² EV in bolo gg 1, 22 + Streptozotocina 500 mg/m ² EV gg 1→5 Ogni 6 settimane	Elevato	Tabella A	Moertel CG et al. N Engl J Med 1992 ; 326: 519-523. Delaunoy T et al. Eur J Cancer 2004; 40: 515-520.
5FU + Streptozotocina	5-FU 400 mg/m ² EV gg 1→5 + Streptozotocina 500 mg/m ² EV gg 1→5 Ogni 6 settimane	Elevato	Tabella A	Moertel CG et al. N Engl J Med 1980; 303: 1189-1194.

TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI (GIST)

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Imatinib	Imatinib 400-800 mg/die PO in continuo	Basso	Tabella C	Blanke CD et al. J Clin Oncol 2008; 26: 626-632.
Sunitinib	Sunitinib 50 mg/die per OS per 4 settimane Ogni 6 settimane	Basso	Tabella C	Demetri GD et al. Lancet 2006; 368: 1329-1338.
Regorafenib (uso compassionevole)	Regorafenib 160 mg/die per OS per 3 settimane Ogni 4 settimane	Basso	Tabella C	Demetri GD et al. Lancet 2013 26; 381: 295-302.

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Doxorubicina	Doxorubicina 75 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Lorigan P et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3144-3150. Santoro A et al. J Clin Oncol 1995; 13: 1537-1545.
Ifosfamide	Ifosfamide 5000 mg/m ² EV in 24 ore g1+ MESNA Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Ifosfamide 3000 mg/m ² EV in 2 ore gg 1→3 + MESNA Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Ifosfamide alte dosi 3000 mg/m ² /die IC in 24 ore gg 1→5 + MESNA <i>Oppure</i> Ifosfamide 1000 mg/m ² /die IC in pompa elastomerica gg 1→14 + MESNA Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Bramwell VH et al. Eur J. Cancer Clin Oncol 1987; 23: 311-321. Van Oosterom AT et al. Eur J Cancer 2002; 38: 2397-2406. Buesa JM et al. Ann Oncol 1998; 9: 871-876. Baranzelli MC et al. Cancer 1997; 84: 2: 141-146. Meazza C et al. J. Int J 2010; 55:, 4: 617-620.
Paclitaxel	Paclitaxel 75-100 mg/m ² EV in 1 ora g1-8-15 Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Paclitaxel 135-175 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Penel N et al. J Clin Oncol 2008; 26: 5269-5274. Schlemmer M et al. Eur J Cancer 2008; 444: 2433-2436.

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (segue)

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Trabectedina	Trabectedina 1.5 mg/m ² EV in 24 ore g1 Ogni 21-28 giorni	Moderato	Tabella B	Demetri GD et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4188-4196.
Dacarbazin a DTIC	Dacarbazina 1200 mg/m ² EV in 20' g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Buesa JM et al. Ann Oncol 1991, 2: 307-309.
Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² g1, 8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Luksch R et al. Ann Onc 2012; 1-7.
	<i>Oppure</i> Gemcitabina 1000 mg/m ² g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Ferraresi V et al. Cancer Chem Pharm 2008; 63: 149-155.
Epirubicina	120-160 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Ferraresi V et al. Cancer Chem Pharm 2008; 63: 149-155.
Pazopanib	Pazopanib 800 mg/die OS continuo	Basso	Tabella C	Luksch R et al. Ann Onc 2012; 1-7.
		Basso	Tabella C	Van der Graaf WT et al. Lancet 2012; 379: 1879-1886

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Ifosfamide + Doxorubicina	Ifosfamide 5000 mg/m ² EV in 24 ore g1 + MESNA + Doxorubicina 50-75 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21 giorni Oppure Ifosfamide 1500 mg/m ² EV in 2 ore gg 1→4 + MESNA + Doxorubicina 20 mg/m ² IC gg 1→3 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Steward WP et al. J Clin Oncol 1993; 11: 15-21. Schutte J et al. Eur J.Cancer 1990;26:558-561 Worden FP et al. J Clin Oncol 2005; 23: 105-112.
Ifosfamide + Epirubicina	Ifosfamide 1800 mg/m ² EV in 1 ora gg 1→5 + MESNA + Epirubicina 60 mg/m ² EV in bolo g1-2 Ogni 21 giorni Oppure Ifosfamide 3000 mg/m ² EV in 1 ora gg 1→3 + MESNA + Epirubicina 60 mg/m ² EV in bolo g1-2 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Adiuvante: Frustaci S et al. Tumori 2006; 92: 92-97.
Epirubicina + Dacarbazina	Epirubicina 90 mg/m ² EV g1 + Dacarbazina 250 mg/m ² /die IC gg 1→5 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Lopez M et al. Oncology 1991; 48: 230-233.

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (segue)

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Gemcitabina + Docetaxel	Gemcitabina 675-900 mg/m ² EV in 90' g1-8 + Docetaxel 75-100 mg/m ² EV in 1 ora g8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Bay JO et al. Int J Cancer 2006; 119: 706-711. Hensley ML et al. Gynecol Oncol 2008; 109: 323-328.
MAID	Doxorubicina 15 mg/m ² IC gg 1→4 + Dacarbazina 250 mg/m ² IC gg 1→4 + Ifosfamide 2000-2500 mg/m ² IC gg 1→3 + MESNA Ogni 21 giorni Oppure Doxorubicina 20 mg/m ² in bolo EV gg 1→3 + Dacarbazina 300 mg/m ² EV in 1 ora gg 1→3 + Ifosfamide 2500 mg/m ² EV in 3 ore gg 1→3 + MESNA Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Antman K et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1276-1285. Fayette J et al. Invest New Drugs 2009; 27: 482-489.
CAV (sarcoma di Ewing)	Ciclofosfamide 1200 mg/m ² EV g1 + Doxorubicina 75 mg/m ² EV g1 + Vincristina 2 mg EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Grier HE et al. N Engl J Med 2003; 348: 694-701.
Etoposide + Ifosfamide (sarcoma di Ewing)	Etoposide 150 mg/m ² EV in 60' gg 1→3 + Ifosfamide 3000 mg/m ² EV in 3 ore gg 1→3 + MESNA 3500 mg/m ² + G-CSF Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Luksch R et al. Ann Onc 2012; 1-7.

OSTEOSARCOMA ED ALTRI TUMORI OSSEI (segue)

Schemi di chemioterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Ciclofosfamide + Etoposide	Ciclofosfamide 4000 mg/m ² EV in 3h g1 + Etoposide 200 mg/m ² EV in 60' gg 2→4 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Berger M et al. Cancer 2009; 115: 2980-2987.
Cisplatino + Doxorubicina+ Methotrexate	Doxorubicina 25 mg/m ² EV gg 1→3 + Cisplatino 120 mg/m ² EV in 6 h g1 + AF* + Methotrexate 12 g/m ² EV gg 21-28 2 cicli prima dell'intervento e 10 cicli dopo	Elevato	Tabella A	Hudson M et al. J Clin Oncol 1990; 8: 1988-1997.
Etoposide + Ifosfamide	Etoposide 150 mg/m ² EV in 60' gg 1→3+ Ifosfamide 3000 mg/m ² EV in 3 ore gg 1→3 + MESNA 3500 mg/m ² + G-CSF Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Luksch R et al. Ann Onc 2012; 1-7.
Gemcitabina + Docetaxel	Gemcitabina 675 mg/m ² EV in 30' g1-8 + Docetaxel 75-100 mg/m ² EV in 1 ora g8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Navid F et al. Cancer 2008; 113: 419-425.
Ifosfamide	Ifosfamide alte dosi 3000 mg/m ² IC in 24 ore g1-5 + MESNA <i>Oppure</i> Ifosfamide 1000 mg/m ² IC in pompa elastomerica gg 1→14 + MESNA Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Baranzelli MC et al. Cancer 1997; 84: 2: 141-6. Meazza C et al. J. Int J 2010; 55:, 4: 617-620.

* Acido folinico 10 mg/m² per OS ogni 6 ore

MELANOMA

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
DTIC	Dacarbazina 800-1000 mg/m ² EV in 30' g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bendikian AY et al. Ann Oncol 2011; 22: 787-793.
Temozolomide (D.L.648)	Temozolomide 200 mg/m ² /die PO gg 1→5 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Middleton MR et al. J Clin Oncol 2000; 18: 158-166.
IFN-alfa basse dosi	IFN-alfa 3MU SC 3 volte/settimana in continuo (per 18-24 mesi)	Minimo	Tabella D	Hauschild A et al. J Clin Oncol 2009; 27: 3496-3502.

MELANOMA (segue)

Monoterapia (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
IFN-alfa alte dosi	IFN-alfa 15-20MU EV 5 giorni a settimana per 4 settimane seguito da IFN-alfa 10 MU SC 3 volte a settimana per 48 settimane	Moderato nella fase di induzione Basso nella fase di mantenimento	Tabella B Tabella C	Pectasides A et al. J Clin Oncol 2009; 27: 939-944.
Vemurafenib	Vemurafenib 960 mg PO 2 volte al giorno	Minimo	Tabella D	Chapman PB et al. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516.
Paclitaxel (D.L. 648)	80 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Paclitaxel 175 mg/m ² g1 EV Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Walker L et al. Melanoma Res 2005; 15: 453-459. Gogas H et al. Melanoma Res 2004; 14: 415-420.
Fotemustina	Fotemustine 100 mg/m ² EV g1-8-15 a seguire (dopo 4-5 settimane di riposo) Fotemustine 100 mg/m ² g1 EV Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Hensley ML et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2824-2831. Jacquillat C et al. Cancer 1990; 66: 1873-1878.
Ipilimumab (anticorpo monoclonale anti-CTLA-4)	Ipilimumab 3 mg/kg EV in 90 minuti g1 Ogni 21 giorni (4 cicli totali)	Minimo	Tabella D	Hodi FS et al. N Engl J Med 2010; 363: 711-723.
Nivolumab	Nivolumab 3 mg/kg EV in 60 minuti g1 Ogni 14 giorni	Minimo	Tabella D	Robert C et al. N Engl J Med 2015; 372: 320-330. Weber JS et al. Lancet Oncol 2015; 16: 375-384.
Pembrolizumab	Pembrolizumab 2 mg/kg EV in 30 minuti g1 Ogni 21 giorni	Minimo	Tabella D	Robert C et al. N Engl J Med 2015; 372: 2521-2532. Ribas A et al. Lancet Oncol 2015; 16: 908-918.
Dabrafenib	Dabrafenib 150 mg BID OS	Minimo	Tabella D	Hauschild A et al. Lancet 2012; 380: 358-365.

MELANOMA (segue)

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
CVD	Cisplatino 20 mg/m ² EV in 60' gg 1→4 + Vinblastina 1.2-2.0 mg/m ² EV in bolo gg 1→4 + Dacarbazina 800 mg/m ² EV in 1h g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Alkin MB et al. J Clin Oncol 2008; 26: 5748-5754.
Temozolamide + Cisplatino	Temozolamide 75 mg/m ² /die gg 2→21 + Cisplatino 75 mg/m ² g1 Ogni 28 giorni	Elevato	Tabella A	Simeone E et al. J Clin Oncol 2009; 15S: abstract e200009.
Carboplatino + Paclitaxel (D.L. 648)	Carboplatino AUC 6 g1 + Paclitaxel 225 mg/m ² g1 EV Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Flaherty KT et al. J Clin Oncol. 2013; 31: 373-379.
Temozolamide metronomica + RT	Temozolamide 75 mg/m ² /die per 6 settimane (ripetuto dopo 10 settimane) + WBI RT 30 Gy (g1-5 e g8-12)	Moderato	Tabella B	Margolin K et al. J. Cancer Res Clin Oncol 2002; 128: 214-218.
Vemurafenib + Cobimetinib	Vemurafenib 960 mg bid OS + Cobimetinib 60 mg/die OS gg 1→21 Ogni 28 giorni	Minimo	Tabella D	Larkin J et al. N Engl J Med 2014; 371: 1867-1876.
Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenib 150 mg bid OS + Trametinib 2 mg/die OS	Minimo	Tabella D	Long GV et al. Lancet 2015; 386: 444-451. Robert C et al. N Engl J Med 2015; 372: 30-39.
Encorafenib + Binimetinib	Encorafenib 450 die per os + Binimetinib 45 bid os	Minimo	Tabella D	Reinhard Dummer March 21, 2018 http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6

TUMORI CEREBRALI PRIMITIVI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Temozolomide	Temozolomide 150-250 mg/m ² /die PO gg 1→5 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Yung WK et al. Br J Cancer 2000; 83: 588-593.
BCNU	Carmustina 200 mg/m ² EV g1 in 30-60 minuti Ogni 8 settimane	Elevato	Tabella A	Selker RG et al. Neurosurgery 2002; 51: 343-355.
BCNU intracranico (Gliadel)	Polimero biodegradabile impregnato con 3.85% BCNU (7.7 mg) e impiantato nel cavo chirurgico	Minimo	Tabella D	Whittle IR et al. Br J Neurosurg 2003; 17: 352-354.

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Temozolomide + RT	Temozolomide 75mg/m ² /die PO per 42 giorni + Radioterapia cerebrale 60 Gy in 30 frazioni Dopo 28 giorni dal termine di CT/RT: Temozolomide 150-200 mg/m ² /die PO gg 1→5 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Stupp R et al. N Engl J Med 2005; 352: 987-996.
PCV	Procarbazine 60 mg/m ² /die PO gg 8→21 + Lomustine 110 mg/m ² PO g1 + Vincristina 1.4 mg/m ² EV gg 8-29 Ogni 42 giorni Oppure Procarbazine 75 mg/m ² /die PO gg 8→21 + Lomustine 130 mg/m ² PO g1 + Vincristina 1.4 mg/m ² EV gg 8-29 Ogni 42 giorni	Elevato	Tabella A	Levin VA et al. Clin Cancer Res 2000; 6: 3878-3886. Brandes AA et al. Cancer 2004; 101: 2079-2085. Prados MD et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 1147-1152.

METASTASI CEREBRALI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Temozolomide (D.L. 648)	Temozolomide 150-200 mg/m ² /die PO gg 1→5 Ogni 28 giorni Oppure Temozolomide 150 mg/m ² /die PO gg 1→7 e 15→21 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Agarwala SS et al. J Clin Oncol 2004; 22: 2101- 2107. Siena S et al. Ann Oncol 2010; 21: 655-661.

13. TABELLE EMESI

Le seguenti tabelle sono state elaborate al fine di uniformare il trattamento antiemetico nella regione Campania e sono basate su evidenze scientifiche. Il gruppo di lavoro ha definito il potere emetogeno dei vari regimi di chemioterapia attribuendo una condotta terapeutica sulla base delle Linee Guida nazionali e internazionali. Nello specifico sono state considerate come riferimento le Linee Guida MASCC 2016 e AIOM 2016, pertanto per ogni opzione di trattamento viene citata in calce la Linea Guida di riferimento.

Tale terapia è ovviamente suggerita ma va modulata e adattata alle esigenze del singolo paziente.

TABELLA A* (Elevato rischio emetogeno – regimi non AC/EC)

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<p>A Aprepitant 125 mg per OS g1 + 5-HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg PO g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01 mg/kg/2 mg per OS g1) + Desametasone 12 mg EV g1 +/- olanzapina</p>	<p>A Aprepitant 80 mg per OS g2-3 + Desametasone 8 mg/die g2-3 o g2-4</p>
<p>B Fosaprepitant 150 mg EV g1 + 5-HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01mg/kg/2 mg per OS g1)+ Desametasone 12 mg EV g1 +/- olanzapina</p>	<p>B Desametasone 8 mg/die g2 o 8 mg bid/die g3-4 <i>oppure</i> Metoclopramide + Desametasone <i>oppure</i> 5-HT3 + Desametasone</p>
<p>C Netupitant 300 mg/Palonosetron 0.5 mg + Desametasone 12 mg EV g1 +/- olanzapina</p>	<p>C Desametasone 8 mg/die g2-4 <i>oppure</i> Metoclopramide + Desametasone <i>oppure</i> 5-HT3 + Desametasone</p>

* MASCC 2016/AIOM 2020

TABELLA A2* (Elevato rischio emetogeno – regimi AC/EC)

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<p>A Aprepitant 125 mg per OS g1 + 5-HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01mg/kg/2 mg per OS g1; Tropisetron 5 mg EV o per OS g1) + Desametasone 12 mg EV g1 +/- olanzapina</p>	<p>A Aprepitant 80 mg per OS gg 2-3</p>
<p>B Fosaprepitant 150 mg EV g1 + 5-HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01mg/kg/2 mg per OS g1; Tropisetron 5 mg EV o per OS g1)+ Desametasone 12 mg EV g1 +/- olanzapina</p>	<p>B Nessuna profilassi o desametasone</p>
<p>C Netupitant 300 mg/Palonosetron 0.5 g1 + Desametasone 12 mg EV g1 +/- olanzapina</p>	<p>C Nessuna profilassi o desametasone</p>
<p>D Palonosetron** 0.25 mg EV g1 + Desametasone 20 mg EV g1</p>	<p>D Desametasone 8 mg/die o 4 mg bid/die g2-3</p>

* MASCC 2016/AIOM 2020

** Opzione valida se non fosse disponibile un NK1 antagonista

TABELLA B* (Moderato rischio emetogeno)

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<p>A 5- HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg /16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01 mg/kg/2 mg per OS g1; Tropisetron 5 mg EV o per OS g1) + Desametasone 8 mg EV g1</p>	<p>A Nessuna profilassi o Desametasone 8 mg/die o 4 mg bid/die g2-3**</p>

*MASCC 2016/AIOM 2020

**Nei pazienti con rischio potenzialmente più elevato di nausea e vomito (per es. pazienti sottoposti a terapie a base di oxaliplatino, doxorubicina, ciclo- fosamide)

TABELLA B2* (Moderato rischio emetogeno: regimi chemioterapici a base di carboplatino)

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<p>A Aprepitant 125 mg per OS g1 + 5-HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/ kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01mg/kg/2 mg per OS g1)+ Desametasone 12 mg EV g1</p>	<p>A Aprepitant 80 mg per OS g2-3</p>
<p>B Fosaprepitant 150 mg EV g1 + 5- HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01mg/kg/2 mg per OS g1) + Desametasone 12 mg EV g1</p>	<p>B Nessuna profilassi o desametasone</p>
<p>C Netupitant 300 mg/Palonosetron 0.5 g1 + Desametasone 12 mg EV g1</p>	<p>C Nessuna profilassi o desametasone</p>

*MASCC 2016/AIOM 2020

TABELLA C* (Basso rischio emetogeno)

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<p>A 5-HT3 antagonista (Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01 mg/kg/2 mg per OS g1; Tropisetron 5 mg EV o per OS g1)</p> <p>B Metoclopramide 0.5 mg/kg per OS o 10 mg per OS 3 volte/die g1</p> <p>C Desametasone 4 mg o 8 mg g1</p>	<p>A Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio)</p> <p>B Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio)</p> <p>C Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio)</p>

*MASCC 2016/AIOM 2020

TABELLA D* (Minimo rischio emetogeno)

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<ul style="list-style-type: none"> Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio) 	<ul style="list-style-type: none"> Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio)

*MASCC 2016/AIOM 2018

TABELLA E* (Regimi multiday: dosi basse e ripetute di Cisplatino)

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<p>A Aprepitant 125 mg per OS g3 + Palonosetron 0.25 mg EV g1+ Desametasone 12 mg EV g1</p> <p>B Aprepitant 125 mg per OS g3 + Ondansetron 8 mg EV o 16 mg per OS g1 o Granisetron** 1 mg EV/2 mg per OS g1 + Desametasone 20 mg EV g1-2</p>	<p>A Aprepitant 80 mg per OS g4-5 + Palonosetron 0.25 mg EV g3-5+ Desametasone 8 mg/die g4-5 o g4-7</p> <p>B Aprepitant 80 mg per OS g4-5 + Ondansetron 8 mg EV o 16 mg per OS g1-5 o Granisetron 1 mg EV/2 mg per OS g1-5 + Desametasone 8 mg/die g4-5 o g4-7</p>

*MASCC 2016/AIOM 2020

** Il cerotto transdermico di Granisetron è un'opzione valida

14. BIBLIOGRAFIA

1. Warr DG. Chemotherapy- and cancer related nausea and vomiting. *Curr Oncol* 2008; 15 (Suppl 1): S4–S9.
2. Burke TA, Wisniewski T, Ernst FR. Resource utilization and costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly or moderately emetogenic chemotherapy administered in the US outpatient hospital setting. *Support Care Cancer* 19: 131-140.
3. Hofman M, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Cancer patients' expectations of experiencing treatment related side effects: a University of Rochester cancer center. Community Clinical Oncology program study of 938 patients from community practices. *Cancer* 2004; 101: 851-857.
4. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* 2012; 23: 1986-1992.
5. Cohen L, De Moor CA, Eisenberg P, et al. Chemotherapy induced nausea and vomiting incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* 2007; 15: 497-503.
6. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998; 55: 173-189.
7. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 103-109.
8. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. Patient reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in Oncology. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5121-5127.
9. Molassiotis A, Coventry PA, Coates AS, et al. Validation and psychometric assessment of a short clinical scale to measure chemotherapy induced nausea and vomiting: The MASCC antiemesis tool. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 148-159.
10. Rhodes VA, McDaniel RW. The index of nausea, vomiting and retching: a new format of the Index of Nausea and Vomiting. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 889-894.
11. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy induced nausea and vomiting: results of the Perugia multinational Consensus Conference. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): 228-239.
12. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron, compared with ondansetron in preventing chemotherapy induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 1441-1449.
13. Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001; 9: 350-354.
14. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 3090-3098.
15. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112-4119.
16. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 2290-2300.
17. Lasseter KC, Gambale J, Jin B, et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 834-840.
18. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study Protocol EASE. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1495-1501.
19. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized, dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014; 25: 1340-1346.
20. Schwartzberg L, Roeland E, Andric Z, et al. Phase III safety of intravenous NEPA: a novel fixed antiemetic

- combination of fosnetupitant and palonosetron in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*.2018;29:1535-40.
21. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting after administration of cisplatin based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1079-1089.
 22. Zhang L, Lu S, Feng J, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixedantiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of Chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC).*Ann Oncol*. 2018; 29:452-8.
 23. Chow R, Tsao M, Chiu L, et al. Efficacy of the combination neurokinin-1 receptor antagonist, palonosetron, and dexamethasone compared to others for the prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2018; 7:221-33.
 24. Zhang Y, Yang Y, Zhang Z. Neurokinin-1 receptor antagonist based triple regimens in preventing chemotherapy induced nausea and vomiting: A network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(2):1-11.
 25. Abdel-Rahman O, Neurokinin-1 inhibitors in the prevention of nausea and vomiting from highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2016; 8:396-406.
 26. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1554.
 27. The Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22: 725-729.
 28. Han HS, Park JC, Park SY, et al. A Prospective Multicenter Study Evaluating Secondary Adrenal Suppression After Antiemetic Dexamethasone Therapy in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Korean South West Oncology Group Study. *Oncologist* 2015; 20: 1432-1439.
 29. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC): Alliance A221301, a randomized, double- blind, placebo controlled trial. *New England J Medicine* 2016; 375: 134-142.
 30. Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y, et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 675-682.
 31. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a randomized double blind study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1248-1253.
 32. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822-2830.
 33. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed- dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 1328-1333
 34. Schnadig ID, et al. Phase 3 trial results for rolapitant, a novel NK-1 receptor antagonist, in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in subjects receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 635s (abstract 9633).
 35. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy induced delayed emesis induced by anthracyclines + cyclophosphamide chemotherapy in patients with breast cancer patients: a randomized double blind, multicenter, randomized study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 101-106.
 36. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist. Results of a phase III, single dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473-2482.
 37. Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14: 1570-1577.

38. Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double blind, double dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115-124.
39. Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1685-1697.
40. Boccia R, Grunberg S, Franco-Conzales E, et al. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1453-1460.
41. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double blind study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 423-431.
42. Weinstein C, Jordan K, Green SA, et al. Single dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double blind phase III trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 172-178.
43. Yahata H, Sonoda K, Kobayashi H, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, placebo-controlled, double blind, randomized study in Japanese gynecologic patients receiving paclitaxel and carboplatin. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl. 5): abstract 1481PD.
44. Ito Y, Karayama M, Inui N, et al. Aprepitant in patients with advanced non small cell lung cancer receiving carboplatin based chemotherapy. *Lung Cancer* 2014; 84: 259-264.
45. Hesketh PJ, Wright O, Rosati G, et al. Single-dose intravenous casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of oxaliplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double blind, active controlled, two arm, parallel group study. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1471-1478.
46. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicenter, randomized, controlled phase III trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1274-1282.
47. Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized phase III, placebo-controlled crossover study evaluating the oral neurokinin 1 antagonist aprepitant in combination with a 5-HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5 day cisplatin combination chemotherapy regimens: a Hoosier Oncology Group (HOG) study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3998-4003.
48. Olver I, Grimson P, Chatfield M, et al. Results of a 7 day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in a 5 day cisplatin based germ cell tumor chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1561-1568.
49. Hamada S, Hinotsu S, Kawaj K, et al. Antiemetic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5 day cisplatin based combination chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2161-2166.
50. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, et al. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double blind, phase III study. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1609-1617.
51. Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 172-179.
52. Morrow GR. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1982; 306: 431-432.
53. Navari RM, Nagy CK, Gray SE, et al. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1655-1663.
54. Herrstedt J, Sigsgaard T, Boesgaard M, et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 1076-1080.
55. Di Maio M, Bria E, Banna B, et al. Prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting and the role of NK-1 inhibitors: from guidelines to clinical practice in solid tumors. *Anticancer Drugs* 2013; 24: 99-111.
56. Grunberg SM. Cost-effective use of antiemetics. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12 (Suppl 4):38-42.
57. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. Pharmacoeconomics, quality of life, and antiemetics. *Holland-*

Frei Cancer Medicine, 6th ed. Hamilton (ON), BC Decker; 2003.

58. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. The cost of chemotherapy induced nausea and vomiting in Italy. *Support Care Cancer* 2007; 15: 31-38.
59. Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, et al. The impact of delayed chemotherapy induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol* 2004; 15: 526-536.
60. Tina Shih YC, Xu Y, Elting LS. Costs of uncontrolled chemotherapy induced nausea and vomiting among working age cancer patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 678-685.
61. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patient. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v119-v133.
62. Roila F, Caserta C, Fatigoni S. Linee guida AIOM Terapia antiemetica 2020 Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida dell'oncologia italiana 2020
63. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Up- date. *J Clin Oncol* 2016; 34: 381-386.
64. Ettinger DS, Bierman PJ, Bradbury B, et al. Antiemesis clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2:470-490.
65. Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, et al. One third of patients with radiotherapy induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer* 2009; 17: 23-32.
66. Italian Group for Antiemetic Research. Radiation induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 619-625.
67. Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S, et al. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol* 2010; 94: 36-41.
68. The Italian Group For Antiemetic Research In Radiotherapy. Radiation-Induced Emesis: A Prospective Observational Multicenter Italian Trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 44, No. 3, Pp. 619–625, 1999.
69. Dennis K, Makhani L, Maranzano E et al. Timing and duration of 5-HT3 receptor antagonist therapy for the prophylaxis of radiotherapy induced nausea and vomiting: a systematic review of randomized and non-randomized studies. *J Radiat Oncol* 2012; 2: 271-284.
70. Salvo N, Doble B, Khan L et al. Prophylaxis of radiation induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: a systematic review of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 408-417.
71. Ruhlmann CH, Christensen TB, Dohn LH et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo controlled, double blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17: 509-518.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	<p>Coordinatori</p> <p>Sandro Pignata - INT IRCCS “Fondazione G. Pascale” Napoli Marilena Di Napoli - INT IRCCS “Fondazione G. Pascale” Napoli Piera Maiolino - INT IRCCS “Fondazione G. Pascale” Napoli Daniela Di Gennaro – Asl Napoli 2 Nord – Napoli</p> <p>Estensori</p> <p>Gaetano Apice - INT IRCCS “Fondazione G. Pascale” Napoli Paolo Ascierio - INT IRCCS “Fondazione G. Pascale” Napoli Bruno Daniele – AO Ospedale del Mare Napoli Michelino De Laurentiis - INT IRCCS “Fondazione G. Pascale” Napoli Sabino De Placido - A.O.U.P. “Federico II” Catt. Oncologia Medica Napoli Marilena Di Napoli - INT IRCCS “Fondazione G. Pascale” Napoli Rossella Di Franco - INT IRCCS “Fondazione G. Pascale” Napoli Cesare Gridelli - A.O.R.N. “S. Giuseppe Moscati” Avellino Alessandro Morabito INT IRCCS “Fondazione G. Pascale” Napoli</p>
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni