

**CONSENSUS REGIONALE CAMPANO SULLA  
GESTIONE DELL'EMESI NELLE NEOPLASIE  
SOLIDE**

**Edizione 2025**



## 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

## INDICE

1.	Introduzione	4
	1.1 Principi di terapia antiemetica	4
	1.2 Fattori di rischio per insorgenza di CINV	6
	1.3 Strumenti di misura della CINV	7
2.	Potenziale emetogeno dei singoli agenti chemioterapici	11
3.	Opzioni terapeutiche nella gestione dell'emesi	15
	3.1 Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a elevato potere emetogeno: cisplatino	19
	3.2 Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a elevato potere emetogeno: regimi AC/EC	24
	3.3 Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a moderato potere emetogeno	26
	3.4 Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a basso e minimo potere emetogeno	29
	3.5 Prevenzione dell'emesi da giorni multipli di chemioterapia (dosi basse e ripetute di cisplatino)	29
	3.6 Prevenzione dell'emesi anticipatoria	31
	3.7 Prevenzione dell'emesi refrattaria e terapia di salvataggio	31
	3.8 Prevenzione dell'emesi indotta da radioterapia	32
4.	Gestione e costi associati alla profilassi antiemetica	37
5.	Linee Guida CINV AIOM, ASCO e MASCC-ESMO	41
6.	Consensus Regionale CINV nelle neoplasie solide	45
7.	Neoplasie testa collo	46

8.	Neoplasie toraco-polmonari	51
9.	Neoplasie del tratto gastroenterico	58
10.	Neoplasie della mammella	76
11.	Neoplasie uro-ginecologiche	92
12.	Tumori rari	116
13.	Tabelle emesi	131
14.	Bibliografia	135

## 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 fondamentalmente 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):

- Et  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):

- Emetogenicit  degli antitumorali o dei regimi impiegati (nausea e vomito aumentano all'aumentare della dose di chemioterapia e con le diverse modalit  di somministrazione; per es. l'infusione in bolo o in un breve periodo di tempo del chemioterapico produce un'emesi pi  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 2 e 3**).

**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**

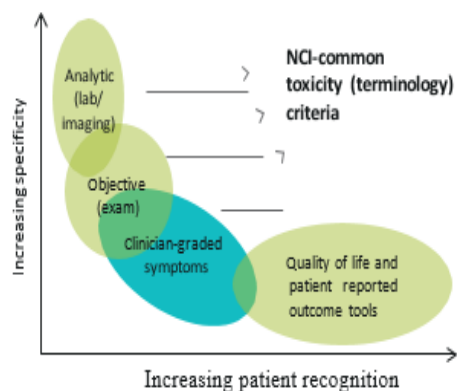
- Età
- Sesso
- Uso di alcol
- Controllo dell'emesi in precedente chemioterapia

**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
<p><b>Nausea and Vomiting</b> during the first 24 hours after chemotherapy: (This page refers to the first 24 hours following chemotherapy):</p>			
1) In the 24 hours since chemotherapy, did you have any vomiting?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> (Select one)		
2) If you vomited in the 24 hours since chemotherapy, how many times did it happen?	<input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/> (Write the number of times in this box)		
3) In the 24 hours since chemotherapy, did you have any nausea?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> (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?	<input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/> (Write the number in this box)		
<p>             0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <small>None</small> <span style="margin-left: 100px;"><small>As much as possible</small></span> </p>			
<p>This page asks about the period from <u>the day after</u> to <u>4 days after</u> chemotherapy. So it asks about the time after the first 24 hours.</p>			
	Day	Month	Day of the Week
<p><b>Delayed Nausea and Vomiting</b></p>			
5) Did you vomit 24 hours or more after chemotherapy?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> (Select one)		
6) If you vomited during this period, on how many days did it happen?	<input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/> (Write the number of times in this box)		
7) Did you have any nausea 24 hours or more after chemotherapy?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> (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?	<input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/> (Write the number in this box)		
<p>             0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  <small>None</small> <span style="margin-left: 100px;"><small>As much as possible</small></span> </p>			

**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 parent

**Tabella 2.**

Potenziale emetogeno agenti chemioterapici (somministrati per via parenterale)

Grado	Agente	Frequenza emesi
Alto	Cisplatino $\geq 50$ mg/m <sup>2</sup> , Regimi AC o EC (in pz con ca mammella), Carmustina, Ciclofosfamide $> 1,500$ mg/m <sup>2</sup> , Dacarbazina, Mecloretamina, Streptozocina	$> 90\%$
Moderato	Alentuzumab, Azacitidina, Bendamustina, Carboplatino, Clofarabina, Ciclofosfamide $\leq 1,500$ mg/m <sup>2</sup> , Citarabina $> 1$ gr/m <sup>2</sup> , Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina $\leq 90$ mg/m <sup>2</sup> , Idarubicina, Ifosfamide, Irinotecan, Oxaliplatino, Romidepsina, Temozolomide, Thiotepa, Trabectedina trastuzumab deruxtecan	30-90%
Basso	Aflibercept, Belinostat, Blinatumomab, Bortezomib, Brentuximab, Cabazitaxel, Carfilzomib, Catumaxumab, Cetuximab, Citarabina $\leq 1000$ mg/m <sup>2</sup> , Docetaxel, Doxorubicina liposomiale peghilata, Eribulina, Enfortumab vedotin, Etoposide, 5-Fluorouracile, Gemcitabina, , Ixabepilone, Metotrexate, Mitomicina, Mitoxantrone, Paclitaxel-albumina, Paclitaxel, Panitumumab, Pemetrexed, Pertuzumab, Temozolomide, Tisotumab, Vinflunina	10-30%
Minimo	Atezolizumab, Avelumab, Bevacizumab, Bleomicina, Busulfano, Cemiplimab, 2-Clordeossiadenosina, Cladribina, Dararutumab,	$< 10\%$

Dostarlimab, Durvalumab  
Fludarabina, Ipilimumab,  
Nivolumab, Ofatumumab,  
Pembrolizumab, Pixantrone,  
Pralatrexate, Rituximab,  
Ramucirumab, Tremelimumab,  
Trastuzumab, Vinblastina,  
Vincristina, Vinorelbina

**Tabella 3.**

Potenziale emetogeno agenti chemioterapici (somministrati per via orale)

Grado	Agente	Frequenza emesi
Alto	Exametilmelamina, Procarbazina	>90%
Moderato	Bosutinib, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Ciclofosfamide, Imatinib, Lenvatinib, Niraparib, Olaparib, Rucaparib, Temozolomide, Vinorelbina,	30-90%
Basso	Afatinib, Axitinib, Cobimetinib, Capecitabina, Dasatinib, Darolutamide, Erdafitin, Everolimus, Etoposide, Fludarabina, Gefitinib, Ibrutinib, Idelalisib, Lapatinib, Lenalidomide, Lorlatinib, Nilotinib, Palbociclib, Pazopanib, Ponatinib, Regorafenib, Sunitinib, Talazoparib, Talidomide, Tegafur uracile, Tivozanib, Vandetanib, Vorinostat	10-30%
Minimo	Binimetinib, Clorambucil, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Erlotinib, Gefitinib, Idrossiurea, L- fenilalanina, Melfalan, Metotrexato, Promalidomide, Ruxolitinib, Sorafenib, 6 – Tioguanina, Trametinib, 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-HT<sub>3</sub>):** ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron e palonosetron si sono dimostrati tutti efficaci nel controllo dell'emesi da chemioterapia (12). Nonostante tutti concordino che i 5-HT<sub>3</sub> 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. (dosaggio massimo/die per over 75 è 8 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-HT<sub>3</sub>. Gli effetti collaterali più frequenti con l'uso di 5-HT<sub>3</sub> 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 somministrazione	di Via
Ondansetron	8 mg*o 0.15 mg/kg 16 mg tot	Dose singola Dose singola	ev orale
Granisetron	1 mg o 0.01 mg/kg 1 mg 1 mg	Dose singola Dose singola singola	ev transdermica orale
Tropisetron	5 mg 5 mg	Dose singola Dose singola	ev orale
Dolasetron	100 mg	Dose singola	Orale
Palonosetron	0.25 mg 0.50 mg	Dose singola Dose singola	ev orale

\* dose totale 8 mg per pz di età superiore a 75 anni

**Tabella 5.**

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

Farmaco	Via somministrazione	di	Emesi acuta	Emesi ritardata
Aprepitant	orale		125 mg g1	80 mg/die g 2-3
Fosaprepitant	ev		150 mg g1	-
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

α) **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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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 NK<sub>1</sub>, 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 NK<sub>1</sub> 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

$\geq 50$  mg/m<sup>2</sup> (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 (ambidue 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-HT<sub>3</sub> 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'emese 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'emese 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'emese 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 ricevuti cisplatino a basse dosi per più giorni consecutivi dovrebbero ricevere aprepitant, un 5-HT3 antagonista e desametasone per prevenire l'emese acuta e aprepitant più desametasone per prevenire l'emese 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'emese 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 emese, 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 emese; 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 dalla 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 2021 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. Due studi osservazionali dell'Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy, hanno identificato che la regione irradiata (addome superiore), le dimensioni del campo > 400 cm<sup>2</sup>, e la chemioterapia concomitante sono fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di RINV (69-70)

Il solo fattore di rischio identificato, correlato al paziente, è il precedente trattamento con la chemioterapia: 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. Le linee-guida MASCC, ASCO, NCCN sull'uso degli antiemetici in radioterapia sono piuttosto diverse fra loro sia nella classificazione del rischio che nella prescrizione farmacologica suggerita. Riguardo il potenziale emetogeno associato a radioterapia e le raccomandazioni per l'uso appropriato di farmaci antiemetici, nella tabella 7 viene riportato il potenziale emetogeno associato alla radioterapia e le raccomandazioni per l'uso appropriato dei farmaci antiemetici in base alla regione corporea irradiata e all'eventuale associazione della chemioterapia concomitante. La maggior parte degli studi disponibili ha valutato un 5HT<sub>3</sub> antagonista nei pazienti sottoposti a radioterapia; minori sono i dati riguardanti gli steroidi associati al 5HT<sub>3</sub> antagonista. 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. (71) Vi era un rischio cumulativo di emesi significativamente inferiore nel gruppo di pazienti che ricevevano fosaprepitant rispetto a quelli che ricevevano il placebo. Sono necessari ulteriori studi che possano valutare l'aggiunta di desametasone e di un NK1 antagonista nei pazienti a maggiore rischio di emesi da radioterapia. Pertanto nelle Linee Guida AIOM 2021 troviamo con una forza della raccomandazione forte, l'indicazione verso l'utilizzo di un 5HT<sub>3</sub> antagonista come prima opzione nella prevenzione dell'emesi da radioterapia. Le linee guida MASCC/ESMO, raccomandano in caso di maggiore

rischio emetogeno la profilassi con un antagonista dei recettori 5-HT<sub>3</sub>, eventualmente associato a desametasone. Gli studi clinici effettuati in questo setting di pazienti ha registrato nell'uso di antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> antagonista, mentre nella radioterapia con minimo potenziale ematogeno (estremità e mammella) si consiglia terapia di salvataggio con un antagonista della dopamina o con un 5-HT<sub>3</sub> 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 2021 riportano i dati di una revisione sistematica e una metanalisi del 2012 che ha valutato la profilassi con 5-HT<sub>3</sub> in pazienti sottoposti a dosi singole o multiple di radioterapia. Nove studi sono stati inclusi. Gli autori concludono che i 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> antagonista rimane non chiara così come il confronto fra differenti 5-HT<sub>3</sub> antagonisti. Una revisione sistematica, focalizzata sul tempo e la durata della profilassi con 5-HT<sub>3</sub> 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. Nel 2017 è stata pubblicata un'ulteriore revisione sistematica che ha analizzato 17 studi clinici randomizzati

e nei pazienti sottoposti a radioterapia dell'addome/pelvi, la profilassi con 5HT3 antagonisti si è dimostrata superiore rispetto al placebo o alla metoclopramide e anche rispetto alla combinazione di desametasone e metoclopramide; l'aggiunta di desametasone al 5HT3 antagonista fornisce un modesto beneficio aggiuntivo rispetto al 5HT3 antagonista da solo; nei pazienti sottoposti a Total Body Irradiation, i 5HT3 antagonisti sono più efficaci di altri agenti (placebo, combinazione di metoclopramide, desametasone e lorazepam) (71). Gli studi disponibili sono molto eterogenei e rendono difficile identificare il dosaggio e la durata ottimale dei 5HT3 antagonisti, ma dimostrano comunque una superiorità nella protezione dell'emesi da radioterapia con il loro impiego.

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. 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/m<sup>2</sup> (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**

<b>Livello di rischio emetogeno</b>	<b>Area di trattamento</b>	<b>Linee-guida</b>	<b>Grado di raccomandazione SIGN</b>	<b>Forza della raccomandazione clinica</b>
<b>Alto</b>	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)
<b>Moderato</b>	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)
<b>Basso</b>	Cranio	Profilassi o salvataggio con DEX	C	Positiva debole
	H&N, regione torace, pelvi	Profilassi o salvataggio con DEX, antagonisti dei recettori della	C (Per il salvataggio: D)	Per il salvataggio: positiva debole

		dopamina o dei 5-HT3		
<b>Minimo</b>	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.

La possibilità di applicare i principi di una formale analisi farmacoeconomica alla terapia antiemetica è 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 collaterale 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). Un recente studio dal confronto sui costi dei regimi antiemetici ha evidenziato che l'aprepitant associato al regime antiemetico standard (antagonista della serotonina e cortisoinico) è economicamente vantaggioso per prevenire il CINV rispetto ai regimi standard. Sebbene l'aprepitant sia un farmaco con costo più elevato, i costi associati alla gestione del vomito (come gestione del paziente, ricovero ospedaliero e costi associati l'uso di farmaci di salvataggio) sono inferiori. Pertanto, il triplo regime di aprepitant rappresenta una strategia di risparmio sui costi. (60). Gli ultimi dati pubblicati sull'argomento però aprono un nuovo scenario. Nello specifico, la combinazione di due classi di farmaci (antagonisti della serotonina + inibitori della neurochinina di tipo 1) ha dimostrato di fornire il massimo beneficio. Tuttavia, si verificano ancora ricoveri ospedalieri dovuti a nausea e vomito, invece la combinazione netupitant/fosnetupitant con palonosetron ha dimostrato costi di ospedalizzazione inferiori rispetto ad aprepitant/fosaprepitant con ondansetron o aprepitant/fosaprepitant con palonosetron in pazienti chemioterapici. (61)

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 (62), 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. Inoltre negli ultimi anni, l'utilizzo in pratica clinica solo del farmaco biosimilare (quando presente in commercio), rispetto al biologico di riferimento ha garantito una riduzione notevole dei costi rispetto al 2021(**Tabella 8**).

**Tabella 8.**
**Costi al 2021 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/biosimilari	Farmaci antiemetici, range	
Mammella	TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamide)	€ 36	-	€ 2,68 – 90,44	7.44–251.2
Mammella	FEC (5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide)	€ 34	-	€ 2,68 – 90,44	7.88 – 266
Polmone, mesotelioma	Cisplatino + pemetrexed	€1210	-	€ 2,68 – 90,44	0.22-7.48
Ovaio	Cisplatino + gemcitabina + bevacizumab	€ 26	€2100 biologico €546 biosimilare	€ 2,68 – 90,44	0.12 – 4.25 schema con biologico 0.46 – 15.81 schema con biosimilare
Stomaco	Cisplatino + capecitabina + trastuzumab	€ 35	€1350 biologico 210 biosimilare	€ 2,68 – 90,44	0.19 – 6.5 schema con biologico 1.1 – 43 schema con biosimilare

## Costi al 2024 di alcuni regimi chemioterapici, e della relativa profilassi antiemetica in Campania

Costi approssimativi per 1 ciclo di terapia (70 kg, 1,7 BSA)					
Tumore	Regimi	Farmaci citotossici	Farmaci biosimilari	Farmaci antiemetici, range	Costo % per la profilassi antiemetica
Mammella	TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamide)	€ 33		€ 2.68–90.44	8,12 - 274
Mammella	FEC (5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide)	€ 36		€ 2.68 –90.44	7.44 - 251.2
Polmone, mesotelioma	Cisplatino + pemetrexed	€ 55		€ 2.68 –90.44	4.87 - 164.4
Ovaio	Cisplatino + gemcitabina + bevacizumab	€ 39	€ 299	€ 2.68 –90.44	0.79 - 26.8
Stomaco	Cisplatino + capecitabina + trastuzumab	€ 28	€ 97	€ 2.68 –90.44	2.14 - 72.3

## 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 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 equiattivi
- 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 i regimi AC (**Tabella 11**).

**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 2021**

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	5-HT3RA + desametasone
	Emesi ritardata	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 o CINV	Bibliografia
<b>Cisplatino + RT</b>	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1-22- 43 + RT 70 Gy in 35 frazioni <i>Oppure</i> Cisplatino 40 mg/m <sup>2</sup> settimanale per 7 settimane + RT 70 Gy in 35 frazioni	Elevato	<b>Tabella A</b>	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.
<b>Cisplatino –Docetaxel -5Fluorouracile</b>	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> giorno 1 EV + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> giorno 1 EV + 5Fluorouracile 750 mg/m <sup>2</sup> giorni 1-4 IC EV, q21	Elevato	<b>Tabella A</b>	Posner MR et al N Engl J Med . 2007 Oct 25;357(17):1705-15. Vermorken JB et al. N Engl J Med . 2007 Oct 25;357(17):1695-704.
<b>Carboplatino – Paclitaxel (Ca ghiandole salivary)</b>	Carboplatino AUC 5 g1 + Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> , g1, q21	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Nakano K et al. Acta Otolaryngol . 2016 Sep;136(9):948-51.
<b>Carboplatino – Etoposide (Estesioneuroblastoma)</b>	Carboplatino AUC 5, g1 + Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> g1-3, q21	Elevato	<b>Tabella A</b>	Saha Set al. Oral Oncol . 2023 Sep;144:106486
<b>Cetuximab + RT</b>	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora (successive) Ogni 7 giorni concomitante a RT	Basso	<b>Tabella C</b>	Bonner JA et al. Lancet Oncol 2010; 11: 21-28.

<b>Cetuximab mantenimento</b>	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora (successive) ogni 7 giorni fino a progressione o tossicità; dopo regimi di I linea concomitante a CT	Basso	<b>Tabella C</b>	Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116-1127.
<b>Methotrexate</b>	Methotrexate 40-60 mg/m <sup>2</sup> EV 15' settimanale fino a progressione	Basso	<b>Tabella C</b>	Forastiere AA et al. J Clin Oncol 1992; 10: 1245-1251.
<b>Carboplatino</b>	AUC 5 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora Ogni 21 giorni fino a progressione	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Forastiere AA et al. J Clin Oncol 1992; 10: 1245-1251.
<b>Gemcitabina</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora Ogni 14 giorni fino a progressione	Basso	<b>Tabella C</b>	Sukari A et al. Avicenna J Med 2015; 5: 36-41.
<b>Docetaxel</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora Ogni 21 giorni fino a progressione	Basso	<b>Tabella C</b>	Argiris A et al. J Clin Oncol 2013; 31: 1405-1414.
<b>Nivolumab</b>	Nivolumab 240 mg ev in 30 minuti ogni 14 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Ferris RL et al. N Engl J Med 2016;375:1856-67
<b>Pembrolizumab</b>	Pembrolizumab 200 mg ev in 30 minuti ogni 21 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Burtneß B et al. Lancet. 2019; 394:1915-1928.
<b>Bleomicina</b>	Bleomicina 15 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo (elettrochemioterapia)	Minimo	<b>Tabella D</b>	Mir, L. M et al. EJC Suppl. 2006; 4, 14-25 (

## Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>TCF</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + 5FU 750 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→5 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 +5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→4 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Posner MR et al. N Engl J Med 2007; 357: 1705-1715.  Vermorken JB et al. N Engl J Med 2007; 357: 1695-1704.
<b>Pembro+CF</b>	Pembrolizumab 200 mg ev Carboplatino AUC 5 EV in 1 ora g1 o Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→5 Ogni 21- giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Burtness B et al. Lancet 2019; 394: 1915–28
<b>Cisplatino+ Gemcitabina (ca rinofaringe)</b>	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1+ Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV gg1,8 ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Zangh Y et al. New Engl J Med 2019; 381; 1124-1135
<b>CF</b>	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→5 Ogni 21-28 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Kish JA et al. Cancer 1984; 53: 1819-1824.
<b>Cisplatino + 5FU + Cetuximab</b>	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→4 Ogni 21 giorni + Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora (successive) Ogni 7 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116-1127.

<b>Cisplatino + 5FU + RT (carcinoma rinofaringeo)</b>	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1-22- 43 + RT 70 Gy in 35 frazioni seguito da Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→4 Ogni 28 giorni x 3 cicli	Elevato	<b>Tabella A</b>	Al-Sarraf M et al. J Clin Oncol 1998; 16:1310-1317. Wee J et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6730-6738.
<b>Cisplatino + Docetaxel</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Glisson BS et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1593-1599.
<b>Carboplatino + 5FU + Cetuximab</b>	Carboplatino AUC 5 EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→4Ogni 21 giorni + Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora (succ)Ogni7giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Ferrari D et al. Anticancer Drugs 2009; 20: 185-190.
<b>Carboplatino + Paclitaxel</b>	Carboplatino AUC 5 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Ferrari D et al. Anticancer Drugs 2009; 20: 185-190.
<b>Cisplatino + Paclitaxel</b>	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 + Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	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 disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Cisplatino + Doxorubicina</b>	Cisplatino 40 mg/m <sup>2</sup> EV in 60' g1 + Doxorubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 Ogni 21-28 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Shimaoka K et al. Cancer 1985; 56: 2155-2160.
<b>Doxorubicina</b>	Doxorubicina 75 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Gottlieb JA et al. N Engl J Med 1974; 290: 193-197.
<b>Paclitaxel</b>	Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Paclitaxel 35 mg/m <sup>2</sup> /die IC gg 1→4 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Ain KB et al. Thyroid 2000; 10: 587-594.
<b>Vandetanib (RET wild type)</b>	300 mg tot per OS tutti i giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Thornton K et al. Clin Cancer Res 2012; 18: 3722-3730.
<b>Lenvatinib (carcinoma tiroideo differenziato)</b>	24 mg tot per OS tutti i giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Schlumberger M et al. N Eng J Med 2015; 372; 621-630.
<b>Cometriq</b>	140 mg tot tutti i giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Brose MS et al. Lancet Oncol. 2021 Aug; 22(8):1126-1138.

## 8. NEOPLASIE TORACO-POLMONARI

### POLMONE A PICCOLE CELLULE (SCLC)

#### Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Cisplatino+Etoposide</b>	Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti g1+Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti gg 1→3 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>TabellaA</b>	Evans WK et al. Semin Oncol 1986; 13: 17-23.
<b>Carboplatino + Etoposide</b>	Carboplatino AUC 5 EV in 60 minuti g1 + Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti gg 1→3 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>TabellaB2</b>	Socinski MA et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4787-4792.
<b>CA(E)V</b>	Ciclofosfamide 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 minuti g1 + Adriamicina 45 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 + Vincristina 2 mg g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>TabellaA</b>	Von Pawel J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 658-667.  Roth BJ et al. J Clin Oncol 1992; 10: 282-291.
<b>Carboplatino + Etoposide+atezolizumab</b>	Carboplatino AUC 5 EV in 60 minuti g1 + Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti gg 1→3+atezolizumab 1200 mg g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>TabellaB2</b>	Horn et al. N Engl J Med 2018; 379:2220-2229

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Topotecan</b>	Topotecan 1.5 mg/m <sup>2</sup> /die EV gg 1→5 Ogni 21 giorni	Basso	<b>TabellaC</b>	Von Pawel J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 658-667.
<b>Etoposide</b>	Etoposide 200 mg/die gg 1→5 per OS Ogni 3-4 settimane	Basso	<b>TabellaC</b>	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 disupporto CINV	Bibliografia
<b>Carboplatino +Pemetrexed (non squamoso)</b>	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Gronberg BH et al. J Clin Oncol 2009; 27: 3217-3224.
<b>Carboplatino +Pemetrexed +pembrolizumab (non squamoso)</b>	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1+ pembrolizumab 200 mg g1 ogni 21giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Ghandi I. et al. N Engl J Med 2018; 378:2078-2092
<b>Carboplatino +Pemetrexed +cemiplimab (non squamoso)</b>	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1+ cemiplimab 350 mg g1 ogni 21giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Gogishivli M et al, Nat Med 2022; 28(11): 2374-2380.
<b>Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab (non squamoso)</b>	Carboplatino AUC 6 EV in 30 minuti g1 + Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> in 3 ore g1 + Bevacizumab 15 mg/kg EV g1 in 90 minuti (prima infusione), 60 minuti (le successive) g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Sandler A et al. N Engl J Med 2006; 355: 2542-2550.
<b>Carboplatino + Paclitaxel + Pembrolizumab (squamoso)</b>	Carboplatino AUC 6 EV in 30 minuti g1 + Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> in 3 ore g1 + pembrolizumab 200 mg g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Luis Paz –Ares et al. NEJM 2018 Nov 22;379(21):2040-2051
<b>Carboplatino + Paclitaxel + Cemiplimab (squamoso)</b>	Carboplatino AUC 6 EV in 30 minuti g1 + Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> in 3 ore g1 + cemiplimab 350 mg g1 ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Gogishivli M et al, Nat Med 2022; 28(11): 2374-2380
<b>Cisplatino + Pemetrexed (non squamoso)</b>	Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti g1+ Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Scagliotti GV et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-3551.

<b>Docetaxel + Nintedanib (non squamoso)</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV g1 ogni 21 giorni + Nintedanib 200 mg x 2 PO g2-20	Basso	<b>Tabella C</b>	Reck M et al. Lancet Oncology 2014; 15: 143-155.
<b>Docetaxel + Ramucirumab</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Ramucirumab 10 mg/kg Ogni 21 g	Basso	<b>Tabella C</b>	Garon EB et al. Lancet Oncol 2014; 384: 665-673.
<b>Carboplatino + Gemcitabina</b>	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1+ Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 minuti g1-8 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Langer CJ et al. Sem Oncol 1999; 26: 12-18.
<b>Carboplatino + Paclitaxel</b>	Carboplatino AUC6 EV in 30 minuti g1 + Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Sciller JH et al. N Engl J Med 2002; 346: 92-98.
<b>Cisplatino + Gemcitabina</b>	Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 'minuti g1+ Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 'g1-8 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Gridelli C et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3025-3034.
<b>Cisplatino + Docetaxel</b>	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti g1 + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Sciller JH et al. N Engl J Med 2002; 346: 92-98.
<b>Cisplatino + Vinorelbina</b>	Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti g1 + Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Gridelli C et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3025-3034.
<b>Gemcitabina + Vinorelbina</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 minuti g1-8 + Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1-8 Ogni 21giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Gridelli C et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3025-3034.
<b>Carboplatino + Nab-paclitaxel</b>	Carboplatino AUC 6 EV ogni 21 giorni + Nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> /settimana EV	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Socinskui MA, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2055-2062.
<b>Dabrafenib + Trametinib</b>	Dabrafenib 150 mg bid OS- Trametinib 2 mg/die os	Minimo	<b>Tabella D</b>	Planchard et al, Lancet Oncology 2017
<b>Carboplatino +Pemetrexed +nivolumab +ipilimumab (non squamoso)</b>	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m2 EV g1 + Nivolumab 360 mg EV g1 ogni 21 giorni + Ipilimumab 1 mg/kg EV g1 ogni 42 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Paz-ares L et al. Lancet Oncology 2021; 22: 198-211

**Carboplatino  
+Paclitaxel  
+nivolumab  
+ipilimumab  
(squamoso)**

Carboplatino AUC 6 EV in Moderato  
30 minuti g1 +  
Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> in 3  
ore g1 + Nivolumab 360 mg  
EV g1 ogni 21 giorni +  
Ipilimumab 1 mg/kg EV g1  
ogni 42 giorni

**Tabella B2** Paz-ares L et al.  
Lancet Oncology  
2021; 22: 198-211

## POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) (segue)

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Nivolumab</b>	Nivolumab 240 mg ogni 2 settimane	Minimo	<b>TabellaD</b>	Borghaei H et al, NEJM 2015;373:1627-39
<b>Pembrolizumab</b>	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane	Minimo	<b>TabellaD</b>	Herbst RS et al. Lancet 2016; 387:1540-50
<b>Atezolizumab</b>	Atezolizumab 1200 mg ogni 3 settimane	Minimo	<b>TabellaD</b>	Rittmeyer A et al, Lancet 2017; 389: 255 265
<b>Durvalumab</b>	Durvalumab 10mg/kg ogni 2 settimane	Minimo	<b>TabellaD</b>	Antonia SJ, et al, NEJM 2017; 377:1919-1929.
<b>Cemiplimab</b>	Cemiplimab 350 mg ogni 3 settimane	Minimo	<b>TabellaD</b>	Ozguroglu M, et al, Lancet Oncology 2023; 24: 989-1001.
<b>Pemetrexed (non squamoso)</b>	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>TabellaC</b>	Hanna N et al. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597.
<b>Docetaxel</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>TabellaC</b>	Fossella F et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2354- 2362. Shepherd FA et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103.
<b>Gemcitabina</b>	Gemcitabina 1200 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 minuti g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	<b>TabellaC</b>	Gridelli C et al. J Nat Cancer Inst 2003; 95: 362-372.
<b>Vinorelbina</b>	Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Vinorelbina 60 mg/m <sup>2</sup> per OS settimanale	Basso  Moderato	<b>TabellaC</b>  <b>TabellaB</b>	Gridelli C et al. Eur J. Cancer 2004; 40: 2424-2431. Depierre A et al. Ann Onc 2001; 12: 1677-1681.
<b>Paclitaxel</b>	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>TabellaC</b>	Tester WJ et al. Cancer 1997; 79: 724-729.
<b>Erlotinib</b>	Erlotinib 150 mg/die PO in continuo	Minimo	<b>TabellaD</b>	Shepherd FA et al. N Engl J Med 2005; 353: 123

				132.
<b>Gefitinib</b>	Gefitinib 250 mg/die PO in continuo	Minimo	<b>TabellaD</b>	Maemondo M et al. N Engl J Med; 2010; 362: 2380-2388.
<b>Afatinib</b>	Afatinib 40 mg/die PO in continuo	Minimo	<b>TabellaD</b>	Sequist LV et al. J Clin Oncol; 2013; 27: 3327-3334.
<b>Osimertinib</b>	Osimertinib 80 mg/die PO in continuo	Minimo	<b>TabellaD</b>	Janne PA et al. N Engl J Med 2015; 372: 1689-1699.
<b>Ceritinib</b>	Ceritinib 750 mg/die PO in continuo	Minimo	<b>TabellaD</b>	Shaw AT et al. N EJMed 2014; 370: 1189-1197.
<b>Alectinib</b>	Alectinib 600 mg bid	Minimo	<b>TabellaD</b>	Solange P. et al. NEJM 2017; 377: 829-838
<b>Brigatinib</b>	Brigatinib 180 mg/die	Minimo	<b>TabellaD</b>	Camidge DR et al, NEJM 2018, 379(21): 2027-2039.
<b>Crizotinib</b>	Crizotinib 250 bid mg/die PO in continuo	Minimo	<b>TabellaD</b>	Shaw AT et al. NEJM 2013 20; 368: 2385-2394.
<b>Lorlatinib</b>	Lorlatinib 100 mg/die PO in continuo	Minimo	<b>TabellaD</b>	Shaw AT et al. NEJM 2020; 383: 2018-2029
<b>Selpercatinib</b>	Selpercatinib 160 mg bid	Minimo	<b>TabellaD</b>	Drilon A et al. NEJM 2020; 383(9): 813-824.
<b>Entrectinib</b>	Entrectinib 600 mg PO	Minimo	<b>TabellaD</b>	Drilon A et al. Lancet Oncol 2020; 21: 261-270.
<b>Larotrectinib</b>	Larotrectinib 100 mg bid	Minimo	<b>TabellaD</b>	Drilon A et al. NEJM 2018; 378(8):731-9.
<b>Capmatinib</b>	Capmatinib 400 bid PO in continuo	Minimo	<b>TabellaD</b>	Wolf J et al. NEJM 2020; 383: 944-957
<b>Tepotinib</b>	Tepotinib 450 mg/die PO in continuo	Minimo	<b>TabellaD</b>	Paik PK, NEJM 2020; 383:931-943
<b>Amivantamab</b>	Amivantamab 1050 o 1400 mg ev	Minimo	<b>TabellaD</b>	Park K et al, JCO 2021; 39:3391-3402
<b>Sotorasib</b>	Sotorasib 960 mg/die	Minimo	<b>TabellaD</b>	Skoulidis F et al, NEJM 2021, 384, 2371-2381.

## MESOTELIOMA PLEURICO

### Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Cisplatino + Pemetrexed</b>	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Vogelzang NJ et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2636-2644.
<b>Carboplatino + Pemetrexed</b>	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Castagneto B et al. Ann Oncol 2008; 19: 370-373.
<b>Cisplatino + Raltitrexed</b>	Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti g1 + Raltitrexed 3 mg/m <sup>2</sup> in bolo EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Van Meerbeeck JP et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6881-6889.
<b>Ipilimumab + nivolumab</b>	Nivolumab 3 mg/kg EV g1 ogni 2 settimane + ipilimumab 1 mg/kg EV g1 ogni 6 settimane	Basso	<b>Tabella C</b>	Baas P et al, Lancet 2021; 397: 375-386

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Pemetrexed</b>	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Jassem J et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1698- 1704.
<b>Raltitrexed</b>	Raltitrexed 3 mg/m <sup>2</sup> in bolo EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	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 disupport o CINV	Bibliografia
<b>5FU-LV (De Gramont)</b>	5FU 400mg/m <sup>2</sup> /die in bolo EV g1-2+ Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 2 ore g1-2 + 5FU 600 mg/m <sup>2</sup> /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<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.
<b>5FU-LV (De Gramont) + Bevacizumab</b>	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90', 60' (II infusione) o 30 minuti (successive) + 5FU 400mg/m <sup>2</sup> /die in bolo EV g1-2 + Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 2 ore g1-2 + 5FU 600 mg/m <sup>2</sup> /die in IC 22 ore g1-2Ogni 14 giorni	Basso per 5FU-LV  Minimo per Bevacizumab	<b>Tabella C</b>  <b>Tabella D</b>	<u>Metastatico</u> Chen HX et al. J Clin Oncol 2006; 24: 3354-3360. Kabbinar FF et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3706-3712.
<b>CAPOX + Bevacizumab</b>	Bevacizumab 7.5 mg/kg EV g1 in 90', 60' (II somm.) o 30' ogni 21 giorni + Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1+ Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato per CAPOX  Minimo per Bevacizumab	<b>Tabella B</b>  <b>Tabella D</b>	<u>Metastatico</u> Saltz LB, et al J Clin Oncol 2008; 26:2013-9..
<b>Cetuximab + Irinotecan</b>	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore (I dose), 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora (le successive) ogni 7 giorni + Irinotecan EV 350 mg/m <sup>2</sup> ogni 21 giorni o 180 mg/m <sup>2</sup> ogni 14 giorni o 125 mg/m <sup>2</sup> g7-14-21-28 ogni 42 giorni	Moderato per irinotecano  Minimo per cetuximab	<b>Tabella B</b>  <b>Tabella D</b>	<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.

<b>Encorafenib +Cetuximab (BRAF-V600 mutato)</b>	Encorafenib 300 mg OS tutti i giorni Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore (I dose), 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora (le successive) ogni 7 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	<u>Metastatico</u> Kopetz S et al. N Engl J Med 2019; 38:1632-43
<b>FOLFIRI</b>	Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1+ 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	<b>Tabella B</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.
<b>FOLFIRI + Bevacizumab</b>	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' (II somm.) o 30' (successive)+ Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato per FOLFIRI  Minimo per Bevacizumab	<b>Tabella B</b>  <b>Tabella D</b>	<u>Metastatico</u> Hurwitz Het al. N Engl J Med. 2004; 350: 2335-42.
<b>FOLFIRI + Cetuximab</b>	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore (I somm.), 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora (le successive)Ogni 7 giorni + Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1+ 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato per FOLFIRI  Minimo per Cetuximab	<b>Tabella B</b>  <b>Tabella D</b>	<u>Metastatico</u> Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 18S: (abstract 4000).
<b>FOLFIRI + Aflibercept</b>	Aflibercept 4 mg/kg EV + Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 (in doppia via con Irinotecan) + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato per Folfiri  Basso per Aflibercept	<b>Tabella B</b> <b>Tabella C</b>	<u>Metastatico</u> Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2012; 30: 3499-3506.

<b>FOLFOX 4</b>	Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 e g2+ 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> /die EV in bolo g1-2 + 5FU 600 mg/m <sup>2</sup> /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Adiuvante:</u></b> Andrè T et al. N Engl J Med 2004; 350: 2343-2351. <b><u>Metastatico:</u></b> De Gramont A et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2938- 2947. Goldberg RM et al. J Clin Oncol 2004; 22: 23-30. Rothemberg ML et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2059-2069.
<b>FOLFOX6 + Cetuximab</b>	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore (I somm.), 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora (le successive)Ogni 7 giorni +Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore+ Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> /die EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Venook AP et al. JAMA 2017; 317:2392-2401
<b>FOLFOX 4+ Panitumumab</b>	Panitumumab 6 mg/kg g1+Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore+ Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1-2 + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> /die EV in bolo g1-2 + 5FU 600 mg/m <sup>2</sup> /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Douillard JY et al. JCO 2010; 28:4697-4705
<b>FOLFIRI + Panitumumab</b>	Panitumumab 6 mg/kg g1+ Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 + Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> in IC 46 ore ogni 14 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Peeters M, et al. J Clin Oncol 2010;28:4706-4713.
<b>FOLFOXIRI + Bevacizumab</b>	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' (II somm.) o 30' (successive) + Irinotecan 165 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 + Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> EV	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Loupakis F et al. NEJM 2014; 371:1609-1618

	in 2 ore g1 + Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore + 5FU 3200 mg/m <sup>2</sup> in IC 48 ore Ogni 14 giorni			
<b>FOLFOX 4+ Bevacizumab</b>	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' (II somm.) o 30'(successive)+ Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 e g2 + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> /die EV in bolo g1-2 + 5FU 600 mg/ m <sup>2</sup> /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Moderato per Folfox  Minimo per Bevacizumab	<b>Tabella B</b>  <b>Tabella D</b>	<b>Metastatico:</b> Saltz LB et al. J Clin Oncol 2008; 26: 2013-2019.
<b>FOLFOX 6</b>	Oxaliplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + Leucovorin 200-400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> /die EV in bolo g1 + 5FU 2400-3000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b>Metastatico:</b> Tournigand C et al. J Clin Oncol 2004; 22: 229-237.
<b>FOLFOXIRI</b>	Irinotecan 165 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 + Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore + 5FU 3200 mg/m <sup>2</sup> in IC 48 ore Ogni 14 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b>Metastatico:</b> Falcone A et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1670-1676. Cremolini C et al. Lancet Oncol 2015; 16:1306-1315
<b>NIVOLUMAB + IPILIMUMAB</b>	Nivolumab 3mg/kg EV G1 + Ipilimumab 1mg/kg EV g1 per 4 cicli; dal 5° ciclo Nivolumab 3mg/kg Ogni 21 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Overman MJ et al, J Clin Oncol 2018; 36:773-779
<b>XELIRI + Cetuximab</b>	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora (le successive) Ogni 7 giorni+ Irinotecan 200 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 + Capecitabina 850 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14Ogni 21 g	Minimo per Cetuximab  Moderato per XELIRI	<b>Tabella D</b>  <b>Tabella B</b>	<b>Metastatico:</b> Cartwright T et al. Clin Colorectal Cancer 2008; 7: 390-396.

<b>XELOX</b>	Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Cassidy J et al. J Clin Oncol 2004; 22: 2084-2091.
<b>XELIRI</b>	Irinotecan 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 + Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> <b><u>Patt YZ et al. Am J</u></b> <b><u>Clin Oncol 2007; 30:</u></b> <b><u>350-357.</u></b>
<b>XELIRI + Bevacizumab</b>	Bevacizumab 7.5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' o 30' (successive) + Irinotecan 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 + Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Minimo per Bevacizumab  Moderato per Xeliri	<b>Tabella D</b>  <b>Tabella B</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> <b><u>Ocvirk J et al.</u></b> <b><u>Anticancer Res 2011;</u></b> <b><u>31: 1777-1782.</u></b>

## COLON RETTO

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto CINV	Bibliografia
<b>Capecitabina</b>	Capecitabina 1000-1250 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Adiuvante:</u></b> Twelves C et al. N Engl J Med 2005; 352: 2696-2704. <b><u>Metastatico:</u></b> Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2011; 19: 4007-4016. Cassidy J et al. Ann Oncol 2002; 13: 566-575.
<b>5FU IC</b>	5FU 200 mg/m <sup>2</sup> /die in IC in continuo <i>Oppure</i> 5 FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Kemeny N et al. J Clin Oncol 1990; 8: 313-318. Schmoll HJ et al. Eur J Cancer 1996; 32: 518-522.
<b>Irinotecan</b>	Irinotecan 350 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> 125 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1-8-15-22 Ogni 6 settimane	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> 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.
<b>Oxaliplatino</b>	Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Becouarn Y et al. Semin Oncol 1998; 25: 23-31. Diaz-Rubio E et al. Ann Oncol 1998; 9: 105-108.

<b>Panitumumab</b>	Panitumumab 6 mg/kg EV in 60 minuti g1 Ogni 14 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	<b>Metastatico:</b> Van Cutsem E et al. Ann Oncol 2008; 19: 92-98. Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1658-1664.
<b>Raltitrexed</b>	Raltitrexed 3 mg/m <sup>2</sup> EV in 15 minuti g1	Basso	<b>Tabella C</b>	Cunningham D et al. Eur J Cancer 2002; 38: 478-486.
<b>Regorafenib</b>	Regorafenib 160 mg/die OS g1-21 Ogni 28 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Grothey A et al. Lancet 2013; 381: 303-312.
<b>Pembrolizumab (MSI-H/dMMR)</b>	Pembrolizumab 200mg EV in 30' Ogni 21 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Metastatico: Andrè T et al. NEJM 2020; 383:2207-2218
<b>Trifluridine + Tipiracil</b>	35 mg/m <sup>2</sup> due volte al giorno g1-5 e g8-12 Ogni 4 settimane	Basso	<b>TABELLAC</b>	Metastatico: Mayer RJ et al. N Engl J Med 2015; 372:1909-1919

**ANO**

**Schemi di combinazione**

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupport o CINV	Bibliografia
<b>5FU/LV + Mitomicina + Radioterapia</b>	5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→4 + Mitomicina 10 mg/m <sup>2</sup> EV g1 ogni 28 giorni per 2 cicli + RT 45 Gy	Moderato	<b>Tabella B</b>	Ajani JA et al. JAMA 2008; 299: 1914. UKCCCR. Lancet 1996; 348: 1049-1054.
<b>5FU-LV + Cisplatino + Radioterapia</b>	5FU 250 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→5 + Cisplatino 10 mg/m <sup>2</sup> /die EV gg 1→5 settimanale per 6 settimane + RT 55 Gy	Moderato	<b>Tabella B</b>	Hung A et al. Cancer 2003; 97: 1195-1202.
<b>Cisplatino + 5FU</b>	Cisplatino 75-100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Faivre C et al. Bull Cancer 1999; 86: 861-865.
<b>Capecitabina + RT</b>	825 mg/m <sup>2</sup> bid per OS durante RT <i>Oppure</i> 900-1000 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→5 + RT 5040 cGy	Moderato	<b>Tabella B</b>	Minsky BD. Clin Cololonrectal Cancer 2004; 4 (suppl1) S29-36.
<b>Carboplatino + Paclitaxel</b>	Carboplatino AUC 5 g1 ogni 28 giorni Paclitaxel 80 mg/ m2 g1-8-15	Moderato	<b>Tabella B</b>	Kim R, et al Oncology 2014;87:125-32.

## EPATOCARCINOMA

### Chemioterapia e immunoterapia sistemica

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Doxorubicina</b>	Doxorubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Gish RG et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3069-3075.
<b>Capecitabina + Cisplatino</b>	Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 + Cisplatino 60 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Lee JO et al. Ann Oncol 2009; 20: 1402-1407.
<b>Sorafenib</b>	Sorafenib 400 mg PO bid in continuo	Basso	<b>Tabella C</b>	Lllovet jm et al. Nejm 2008,359:378-390..
<b>Regorafenib</b>	Regorafenib 160 mg/die OS g1-21 Ogni 28 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Bruix J et al 2017; 389:56-66
<b>Lenvatinib</b>	Lenvatinib 8-12 mg/die	Moderato	<b>Tabella B</b>	Kudo M et al. Lancet 2018;391:1163-73
<b>Cabozantinib</b>	Cabozantinib 60 mg/die	Moderato	<b>Tabella B</b>	Abou-Alfa GK et al. N Engl J Med 2018;379:54-63
<b>Atezolizumab + Bevacizumab</b>	Atezolizumab 1200 mg g1 Bevacizumab 15mg/kg g1 Ogni 21 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Finn RS et al. NEJM, 2020; 382:1894-1905
<b>Durvalumab + Tremelimumab</b>	Durvalumab 1500 mg g1 + Tremelimumab 300 mg g1 Ogni 28 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	<i>Abou Alfa G et al, N Eng J Med Evid , 2022</i>

## PANCREAS E VIE BILIARI

### Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Cisplatino + Gemcitabina</b>	<p>Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> EV in 30' g1-8+ Cisplatino 35 mg/m<sup>2</sup> EV in 1 ora g1-8 Ogni 21 giorni</p> <p><i>Oppure</i></p> <p>Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> EV in 30' g1-15+ Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> EV in 1 ora g1-15 Ogni 28 giorni</p> <p><i>Oppure</i></p> <p>Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> EV in 30' g1-8+ Cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni (vie biliari)</p>	Elevato	<b>Tabella A</b>	<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>
<b>ECF (vie biliari)</b>	<p>Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Cisplatino 60 mg/m<sup>2</sup> EV in 1 ora g1 ogni 21 giorni + 5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/die IC Ogni 21 giorni</p>	Elevato	<b>Tabella A</b>	Rao S et al. Br J Cancer 2005; 92: 1650-1654.
<b>FOLFIRINOX</b>	<p>Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> EV in 90' g1 + Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> EV in 2 ore g1+ Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> EV in 2 ore + 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> EV g1 + 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> in IC 46 ore Ogni 14 giorni</p>	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Metastatico</u></b> Conroy T et al. N Engl J Med 2011; 364: 1817-1825.
<b>mFOLFIRINOX</b>	<p>Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + Irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup> EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> EV in 2 ore + 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> in IC 46 ore Ogni 14 giorni</p>	Moderato	<b>Tabella B</b>	Adiuvante: Conroy T et al. N Engl J Med 2018; 379:2395-2406.

<b>Gemcitabina + Capecitabina</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30' g1-8+ Capecitabina 650 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→1Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30' g1- 8-15 + Capecitabina 830 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→21 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Herrmann E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2212-2217. Cunningham D et al. J Clin Oncol 2009; 27: 5513-5518. Knox JJ et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2332-2338.
<b>Gemcitabina + Oxaliplatino</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30' g1 + Oxaliplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g2 Ogni 14 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	Louvet C et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3509-3516.
<b>Gemcitabina + RT (Localmente avanzato)</b>	Gemcitabina 400 mg/m <sup>2</sup> EV in 30' g1-8- 15-22 + RT locoregionale 30Gy	Moderato	<b>Tabella B</b>	Varadhachary GR et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3487-3495.
<b>Gemcitabina + RT (Adiuvante)</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30' g1-8- 15-29-36-43 seguito da Gemcitabina 300 mg/m <sup>2</sup> EV in 30' g57-64-71-78- 85-(91) + RT locoregionale 50.4 Gy	Moderato	<b>Tabella B</b>	Van Laethem JL et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4450-4460.
<b>5FU + RT</b>	5FU 200-250 mg/m <sup>2</sup> in IC +RT loco regionale 50.4Gy	Moderato	<b>Tabella B</b>	Regine WF et al. JAMA 2008; 299: 1019-1025.
<b>Nabpaclitaxel +Gemcitabina</b>	Nab paclitaxel 125 mg/m <sup>2</sup> EV + Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Von Hoff D et al. N Engl J Med 2013; 369: 1691-1703.

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupport o CINV	Bibliografia
<b>Docetaxel (vie biliari D.L.648)</b>	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1ora g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Papakostas P et al. Eur J Cancer 2001; 37: 1833-1838.

<b>Gemcitabina</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30' g1-8-15-22-29-36-43, 1 settimana di riposo poi g1-8-15 Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30' g1- 8-15 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	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.
<b>5FU-LV (Mayo Clinic)</b>	5FU 425 mg/m <sup>2</sup> /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/m <sup>2</sup> /die EV gg 1→5 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Neoptolemos JP et al. N Engl J Med 2004; 350: 1200-1210.

## ESOFAGO E STOMACO

### Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>5FU-LV + Radioterapia</b>	5FU 425mg/m <sup>2</sup> /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/m <sup>2</sup> /die EV gg 1→5 <b>CT/RT combinata:</b> 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> /die in bolo EV gg 1→4 e 33→35 + Leucovorin 20 mg/m <sup>2</sup> /die EV gg 1→4 e 33→35 + RT 45 Gy <b>Post-CT/RT</b> (2 cicli): 5FU 425 mg/m <sup>2</sup> /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/m <sup>2</sup> /die EV gg 1→5Ogni 28 giorni	Basso  Moderato durante RT	<b>Tabella C</b>  <b>Tabella B</b>	MacDonald JS et al. N Engl J Med 2001; 345: 725-730.
<b>DCF</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + 5FU 750 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→5Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4991- 4997.  Ajani A et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3205-3209.
<b>Capecitabina + Docetaxel</b>	Capecitabina 825 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Giordano KF et al. Ann Oncol 2006; 17: 652-656.

<b>Cisplatino + Docetaxel</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Roth AD et al. Ann Oncol 2000; 11: 301-306.
<b>Cisplatino + 5FU</b>	Cisplatino 75-100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4991-4997.
<b>ECF</b>	Epirubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Cisplatino 60 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + 5FU 200mg/m <sup>2</sup> /die IC Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Waters JS et al. Br J Cancer 1999; 80: 269-272. Cunningham D et al. N Engl J Med 2006; 355: 11-20.
<b>ELF</b>	Leucovorin 300 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 2 ore gg 1→3 + Etoposide 120 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 1 ora gg 1→3 + 5FU 500mg/m <sup>2</sup> /die in bolo EV gg 1→3 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Vanhoefer U et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2648-2657.
<b>Cisplatino + 5FU + Radioterapia</b>	Cisplatino 75-100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 – g29 + 5FU 750 - 1000 mg/m <sup>2</sup> in IC 24ore/die gg 1→4 e 29→32	Elevato	<b>Tabella A</b>	Al-Sarraf et al. J Clin Oncol 1997; 15: 277-284
<b>FOLFOX + Nivolumab</b>	Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore+ Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> /die EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> /die in IC 46 ore g1 Nivolumab 240 mg g1	Moderato	<b>Tabella B</b>	Janjigian YY et al. Lancet 2021 Jul 3;398(10294):27-40
<b>Cisplatino + Gemcitabina +Durvalumab</b>	Cisplatino 25 mg /m <sup>2</sup> g1-g8 Gemcitabina 1000 mg /m <sup>2</sup> g1-g8 Durvalumab 1500mg g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Oh DY et al, NEJM Evidence 2022

## ESOFAGO E STOMACO (segue)

### Schemi di combinazione (continua)

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

**XELOX +  
ZOLBETUXIMAB**

Oxaliplatino 130mg/m<sup>2</sup> EV Elevato  
g1 Zolbetuximab 800mg/m<sup>2</sup>  
(ciclo 1), a seguire 600mg/m<sup>2</sup>  
Capecitabina 1000mg/m<sup>2</sup> g1-  
g14

**Tabella  
A**

Shitara K et al,  
Lancet. 2023 May  
20;401(10389):1655-  
68

**Monoterapia**

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto CINV	Bibliografia
<b>Capecitabina</b>	Capecitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Hong YS et al. Ann Oncol 2004; 15: 1344-1347.
<b>Docetaxel (D.L. 648)</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Lee JL et al. Cancer Res Treat 2005; 37: 201-207.
<b>Nivolumab</b>	Nivolumab 240 mg g1 ogni 14 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Kato K et al. Lancet Oncol 2019; 20:1506-17
<b>Trifluridine Tipiracil</b>	35 mg/m <sup>2</sup> due volte al giorno g1-5 e g8-12 Ogni 4 settimane	Basso	<b>TABELLA C</b>	Shitara K et al. Lancet Oncol 2018;19:1437-48.
<b>Trastuzumab deruxtecan</b>	Trastuzumab Deruxtecan6,4mg/kg ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Van Cutsem E et al, Lancet Oncol 2023

## 10. NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

### MAMMELLA

#### Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupport o CINV	Bibliografia
<b>CMF</b>	Methotrexate 40 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8 + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8 + 5FU 600 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8 Ogni 28 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Adiuvante:</u></b>  Bonadonna G et al. N Engl J .Med 1995; 273: 542-547
<b>A(E)C</b>	Doxorubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV g1 o Epirubicina 75-90 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A2</b>	<b><u>Adiuvante:</u></b>  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.  <b><u>Metastatico:</u></b> Biganzoli L et al. J Clin Oncol 2002; 20: 3114-3121.
<b>FA(E)C</b>	Doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV g1 o Epirubicina 90 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Ciclofosfamide 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + 5FU 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A2</b>	<b><u>(Neo) Adiuvante:</u></b>  Martin M et al. Ann Oncol 2003; 14: 833-842.  French Adjuvant Study Group. J Clin Oncol 2001; 19: 602-611.  <b><u>Metastatico:</u></b> Blajman C et al. Cancer 1999; 85:

1091-1097.

<b>A(E)T (Docetaxel)</b>	Doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV g1 (o Epirubicina 75 mg/m <sup>2</sup> ) + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 gg ( 6-8 cicli)	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Aduvante:</u></b>  Nabholtz JM et al. J Clin Oncol 2003; 21: 968-975.
<b>TC</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli)	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Aduvante:</u></b> Jones SE et al. J Clin Oncol 2006; 24: 5381-5387.
<b>TA(E)C</b>	Doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> (o Epirubicina 75 mg/m <sup>2</sup> ) EV g1 + Ciclofosfamide 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A2</b>	<b><u>Aduvante:</u></b> 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 disupporto o CINV	Bibliografia
<b>A(E)C→Docetaxel</b>	Doxorubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV g1 (o Epirubicina 90 mg/m <sup>2</sup> ) + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) seguiti da Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide  Basso per Docetaxel	<b>Tabella A2</b>  <b>Tabella C</b>	<b>(Neo) Adjuvante:</b> Bear HD et al. J Clin Oncol 2001; 21: 4165-4174.  Von Minckwitz G et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2676-2685.
<b>A(E)C→Paclitaxel</b>	Doxorubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV g1 (o Epirubicina 90 mg/m <sup>2</sup> ) + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) seguiti da Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV Ogni 21 giorni (4 cicli)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide  Basso per Paclitaxel	<b>Tabella A2</b>  <b>Tabella C</b>	<b>Adjuvante:</b> Citron ML et al. J Clin Oncol 2003; 21: 1431-1439.  Mamounas EP et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3686-3696.
<b>A(E)C→Paclitaxel settimanale</b>	Doxorubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV g1 (o Epirubicina 90 mg/m <sup>2</sup> ) + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) seguiti da Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV sett. (12 settimane)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide  Basso per Paclitaxel	<b>Tabella A2</b>  <b>Tabella C</b>	<b>Adjuvante:</b> Sparano JA et al. N Engl J Med 2008; 238: 1663-1671.
<b>FEC→Docetaxel</b>	Epirubicina 100 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Ciclofosfamide 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + 5FU 500 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni (3	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide  Basso per Docetaxel	<b>Tabella A2</b>  <b>Tabella C</b>	<b>Adjuvante:</b> Rochè H et al. J Clin Oncol 2006; 24: 5664-5671.

	cicli) seguiti da Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni (3 cicli)			
<b>TCH</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> 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  Minimo per Trastuzumab	<b>Tabella B2</b>  <b>Tabella D</b>	<b>Adiuvante:</b> Slamon D et al. N Engl J Med 2011; 365: 1273-1283.
<b>Bevacizumab + Paclitaxel</b>	Bevacizumab 10 mg/kg EV g1 Ogni 14 giorni + Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b>Metastatico:</b> Miller KD et al. N Engl J Med 2007; 357: 2666-2676.
<b>TCHP (Paclitaxel+ Carboplatino+ Pertuzumab+ Herceptin)</b>	Paclitaxel 80mg/mq EV g1,g8 + Carboplatino AUC 3 EV g1,g8+ Pertuzumab 840 mg EV(carico I ciclo)→ 420 mg mantenimento+ Herceptin EV 8mg/kg carico→6mg/kg mantenimento ogni 21 giorni per 9 cicli	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b>Neoadiuvante</b> Van der Voort A et al. JAMA Oncology 2021;7(7):978:984
<b>Carboplatino+Paclitaxel +Pembrolizumab→ Epirubicina+Ciclofosfamid e + Pembrolizumab</b>	Carboplatino AUC 1,5 x 12 w + Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV x 12settimane + Pembrolizumab 200 mg EV ogni 21 giorni→ EC x 4 cicli ogni 21 giorni+ Pembrolizumab 200	Moderato per Carboplatino  Elevato per EC  Minimo per Pembrolizumab	<b>TabellaB</b>  <b>Tabella A2</b>  <b>Tabella D</b>	<b>Neoadiuvante</b> Peter Schmid et al. N Engl J Med 2020;382: 810-821

<p><b>Pertuzumab + Trastuzumab (PHESGO sottocute)</b></p>	<p>mg EV x 4 cicli ogni 21 giorni</p> <p>Pertuzumab 1200 mg+Trastuzumab 600 mg I ciclo (dose carico) ogni 21 giorni +Docetaxel 75 mg/m2 ogni 21 giorni; Pertuzumab 600 + Trastuzumab 600 (dose mantenimento) infusione sc in 5 minuti ogni 21 giorni + Docetaxel 75 mg/m2 ogni 21 giorni</p>	<p>Minimo per Phesgo</p> <p>Basso per Docetaxel</p>	<p><b>Tabella D</b> <u><b>Metastatico</b></u> Tan RA et al. Lancet Oncol 2021 <b>Tabella C</b> (FeDeriCa trial)</p>
	<p>Pertuzumab 1200mg+Trasuzuma b 600 mg I ciclo (dose carico) ogni 21 giorni +Chemioterapia; Pertuzumab 600 mg+ Trasuzumab 600 mg II ciclo per 17 somministrazioni complessive ogni 21 giorni.</p>	<p>Minimo per Phesgo</p>	<p><b>Tabella D</b> <u><b>Adiuvante</b></u> Tan RA et al.Lancet Oncol 2021 (FeDeriCa trial)</p>

## MAMMELLA (segue)

### Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupport o CINV	Bibliografia
<b>AC→Paclitaxel →Trastuzumab</b>	Doxorubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) Seguiti da Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore Ogni 21 giorni (4 cicli) <b>Oppure</b> Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> 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	<b>Tabella A2</b>  <b>Tabella C</b>  <b>Tabella D</b>	<b>Adiuvante:</b> Romond EH et al. N Engl J Med 2005; 353: 1673-1684.  Gasparini GP et al. Breast Cancer Res Treat 2007; 101: 355-365.
<b>AC→Docetaxel →Trastuzumab</b>	Doxorubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) Seguiti da Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> 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	<b>Tabella A2</b>  <b>Tabella C</b>  <b>Tabella D</b>	<b>Adiuvante:</b> Neyt M et al. Ann Oncol 2006; 17: 381-390.
<b>Lapatinib + Capecitabina</b>	Lapatinib 1250 md/die PO continuativo+ Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b>Metastatico:</b> Geyer CE et al. N Engl J Med 2006; 335: 2773-2743.
<b>Docetaxel (o Paclitaxel) Trastuzumab + Pertuzumab</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV g1 ogni 21 g (o Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> 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	<b>Tabella C</b>	<b>Metastatico:</b> Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 109-119.

<b>Vinorelbina + Capecitabina</b>	Vinorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8 + Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Ghosn M et al. Anticancer Res 2006; 26: 2451-2456.
<b>Ciclofosfamide + Metotrexate</b>	Ciclofosfamide 50 mg/die PO continuativo + Metotrexate 2.5 mg PO (2 volte a settimana)	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Gebbia V. Anticancer Res 2012; 32: 529-536.
<b>Doxorubicina liposomale + Ciclofosfamide</b>	Doxorubicina liposomale 50-60 mg/m <sup>2</sup> g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A2</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Batist G et al. J Clin Oncol 2001; 19: 1444-1454.

**MAMMELLA (segue)**
**Schemi di combinazione (segue)**

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Gemcitabina + Paclitaxel</b>	Gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8 + Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8-15 Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Gemcitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8 + Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Albain KS et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3950-3957.
<b>Vinorelbina + Gemcitabina</b>	Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8 + Gemcitabina 1200 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Martin M et al. Lancet Oncol 2007; 8: 219-225.
<b>XT</b>	Capecitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2812-2823.
<b>TCP</b>	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> 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 Minimo per Trastuzumab	<b>Tabella B2</b> <b>Tabella D</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Robert N et al. J Clin Oncol 2006; 24: 2786-2792.
<b>NAB-Paclitaxel+ Atezolizumab</b>	NAB-Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8-15 Ogni 28 giorni+ Atezolizumab 840 mg EV g1-15 ogni 28 giorni	Basso Minimo	<b>Tabella C</b> <b>Tabella D</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Schimid P et al. N Engl J Med 2018; 379:2108-2121
<b>Atezolizumab Mantenimento (Monoterapia)</b>	Atezo 1200 g1 ogni 21 Atezo 1680 g1 ogni 28	Minimo Minimo	Tabella D Tabella D	<b><u>Metastatico:</u></b> <a href="https://ec.europa.eu">https://ec.europa.eu</a>
<b>Lapatinib+ Herceptin</b>	Lapatinib 1000 mg po + Herceptin 4 mg/kg ev prima settimana →Herceptin 2mg/kg	Basso Minimo	<b>Tabella C</b> <b>Tabella D</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> O' Shaughnessy J et al. 2008 ASCO annual meeting. Abstract 1015

<b>Tucatinib+ Herceptin + Capecitabina</b>	Tucatinib 300 mg PO BID + Trastuzumab 6mg/kg Q3W, loading dose 8 mg/kg C1D1 ogni 21 gg + Capecitabina 1000 mg/mq PO BID gg1 gg 1→14	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Murthy RK et al. N Engl J Med 2020; 382:597-609
<b>Pembrolizumab+ Nab-paclitaxel</b>	Pembrolizumab 200 mg q 21+ Nabpaclitaxel 100 mg/mq g1,8,15 q 28	Basso per Nab Minimo per Pembro	<b>Tabella C</b> <b>Tabella D</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Cortes J. et al. N Engl J Med 2022; 387:217-226
<b>Pembrolizumab + Paclitaxel</b>	Pembrolizumab 200 mg q 21 + Paclitaxel 90 mg/mq g 1, 8,15 q 28	Basso per Paclitaxel Minimo per Pembro	<b>TabellaC</b> <b>TabellaD</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Cortes J. et al. N Engl J Med 2022; 387:217-226
<b>Pembrolizumab + Carboplatino + Gemcitabina</b>	Pembrolizumab 200 q 21+ Carboplatino AUC 2g1,g8 q21 + Gemcitabina 1000 g1,g8 q 21	Moderato per Carboplatino Basso per Gemcitabina Minimo per Pembro	<b>TabellaB</b> <b>TabellaC</b> <b>TabellaD</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Cortes J. et al. N Engl J Med 2022; 387:217-226

## MAMMELLA (segue)

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Docetaxel</b>	Docetaxel 60-100 mg/m <sup>2</sup> EV Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Chan S et al. J Clin Oncol 1999; 17: 2341-2354.
<b>Paclitaxel</b>	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Paclitaxel 80-100 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Sledge GW et al. J Clin Oncol 2003; 21: 588-592. Perez EA et al. J Clin Oncol 2001; 19: 4216-4223.
<b>Gemcitabina</b>	Gemcitabina 800-1200 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Carmichael J et al. J Clin Oncol 1995; 13: 2731-2736. Spielmann M et al. Oncology 2001; 60: 303-307.
<b>NAB-Paclitaxel</b>	NAB-Paclitaxel 260 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> NAB-Paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Gradishar WJ et al. J Clin Oncol 2005; 23: 7794-7803.
<b>Olaparib</b>	Olaparib tablets 150 mg (300 mg bid) continuativo fino a progressione e/o tossicità	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Robson ME et al. N Engl J Med. 2017; 377:523-533 Robson ME et al. Annals of Oncology 30: 558-566,2019
<b>Olaparib</b>	Olaparib tablets 150 mg (300 mg bid) per 1 anno	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Adiuvante:</u></b> Andrew N.J. Tutt et al. N Engl J Med 2021; 384: 2394-2405 Geyer C.E. et al. Annals of Oncology 2022.09.159

<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b>	DS-8201 5,4 mg/kg ev continuativo fino a progressione e/o tossicità	Elevato	<b>Tabella A2</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Modi S. et al. New Engl J Med 2020;382:610-621 Modi S. et al. New Engl J Med 2022;387:9-20
<b>Sacituzumab-Govitecan</b>	Sacituzumab-Govitecan 10mg/kg ev continuativo fino a progressione e/o Tossicità	Elevato	<b>Tabella A2</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Bardia A. et al. New Engl J Med 2021;384:1529-1541 Hope S Rugo et al. Lancet.2023
<b>Trastuzumab emtansine</b>	T-DM1 3,6 mg/kg ev ogni 21 gg fino a tossicità inaccettabile e/oprogressione	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Verma S. et al. New Engl J Med 2012;367:1783-1791 Dieras V. et al. Lancet Oncol 2017
<b>Trastuzumab emtansine</b>	T-DM1 3,6 mg/kg ogni 21 gg per 14 somministrazioni in caso di residuo di malattia dopo terapia neoadiuvante	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Neo(adiuvante):</u></b> Von Minckwitz G, et al. New Engl J Med 2019;380:617-628

**MAMMELLA (segue)**
**Monoterapia (segue)**

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Eribulina</b>	Eribulina 1.23 mg/m <sup>2</sup> (pari a 1.4 mg/m <sup>2</sup> di Eribulina mesilato) EV g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Cortes J et al. Lancet 2011; 377: 914-923.
<b>Capecitabina</b>	Capecitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14  Ogni 21 giorni <b>Oppure</b> Capecitabina 1500 mg PO continuativo	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b>  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.
<b>Vinorelbina</b>	Vinorelbina 25-30 mg/m <sup>2</sup> EV in 15 minuti settimanale	Minimo	<b>Tabella D</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Fumoleau P et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1245-1252.  Twelves SC et al. Br J. Cancer 1994; 70: 990-993.
<b>Trastuzumab</b> <b>Emtansine</b>	Trastuzumab Emtansine 3.6 mg/kg EV Ogni 21 g  Fino a progressione o tossicità inaccettabile	Basso	<b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b>  Verma S et al. NEJM 2012; 367: 1783-1791.
<b>Palbociclib</b>	Palbociclib 125 mg/die PO gg 1→21 Ogni 21 g	Minimo	<b>Tabella D</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> DeMichele A et al. Clin Cancer Res 2015; 21: 995-1001.
<b>Talazoparib</b>	Talazoparib 1mg/die PO gg 1→28 continuativo fino a progressione e/o tossicità	Minimo	<b>Tabella D</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> <b><u>Litton JK et al. NEJM 2018;379:753-763</u></b>

## MAMMELLA (segue)

### Ormonoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Anastrozolo</b>	Anastrozolo 1mg/die PO	Minimo	<b>Tabella D</b>	<p><b><u>Adiuvante:</u></b> Forbes JF et al. Lancet Oncol 2008 ; 9: 45-53. Kaufmann M et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2664-2670.</p> <p><b><u>Metastatico:</u></b> Milla-Santos A et al. Am J Clin Oncol 2003; 26: 317-322. Nabholtz JM et al. Eur J Cancer 2003; 39: 1684-1689.</p>
<b>Exemestane</b>	Exemestane 25 mg/die PO	Minimo	<b>Tabella D</b>	<p><b><u>Adiuvante:</u></b> Coombes RC et al. Lancet 2007; 369: 559-570. Mamounas EP et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1965-1971.</p> <p><b><u>Metastatico:</u></b> Paridaens RJ et al. J Clin Oncol 2008; 26: 4883-4890.</p>
<b>Fulvestrant</b>	Fulvestrant 500 mg IM g1-15-29 e poi mensilmente	Minimo	<b>Tabella D</b>	<p><b><u>Metastatico:</u></b> DiLeo A et al. Proc SABCS 2009.</p>
<b>Letrozolo</b>	Letrozolo 2.5 mg/die PO	Minimo	<b>Tabella D</b>	<p><b><u>Adiuvante:</u></b> Coates AS et al. J Clin Oncol 2007; 25: 486-492. Goss PE et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1948 1955.</p> <p><b><u>Metastatico:</u></b> Rose C et al. Eur J Cancer 2003; 39: 2318-2327.</p>

<b>Megestrol acetato</b>	Megestrol 40-160 mg/die PO	Minimo	<b>Tabella D</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Abrams J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 64- 73.
<b>Tamoxifene</b>	Tamoxifen 20 mg/die PO	Minimo	<b>Tabella D</b>	<b><u>Adiuvante:</u></b> EBCTCG. Lancet 1998; 351:1451- 1467.
<b>Everolimus+ Examestane</b>	Everolimus 10 mg/die + Examestane 25 mg/die PO	Minimo per Exemestane  Basso per Everolimus	<b>Tabella D</b>  <b>Tabella C</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520-529.

## MAMMELLA (segue)

### Ormonoterapia (segue)

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

	mg IM g1-15-29 e poi mensilmente			35(25): 2857- 2859 Sledge GW et al. JAMA Oncology
<b>Ribociclib +Fulvestrant</b>	Ribociclib 600 mg/die PO gg 1→21 ogni 28 giorni + Fulvestrant 500 mg IM g1-14-28 e poi mensilmente	Minimo	<b>Tabella D</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Slamon DJ et al JCO 2018; 36: 2465-2472 Slamon DJ et al. N Engl Med 2020;382:514- 524
<b>Elacestrant (in attesa di rimborsabilità)</b>	Elacestrant 345 mg tablets 1cp/die	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> Bidard FC et al JCO 2022 Oct 1;40(28):3246- 3256
<b>Abemaciclib+NSAI/Tam</b>	Abemaciclib 150 mg BID gg1→28+ Letrozolo 2.5 mg/die PO <i>oppure</i> Anastrozolo 1mg/die PO Tamoxifene cp 20 mg 1cp/die	Moderato per abemaciclib	<b>Tabella B</b>	<b><u>Adiuvante:</u></b> Johnston Stephen RD et al. J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987- 3998
<b>Capivasertib+ Fulvestrant (CNN)</b>	Capivasertib cp 200 mg: 2cp x 2/die g1→g4 e poi off g5→g7	Basso per Capivasertib	<b>Tabella D</b>	<b><u>Metastatico:</u></b> NC Turner et al. N Engl J Med. 2023
<b>Ribociclib+NSAI (MAP)</b>	Ribociclib 400 mg/die PO gg 1→21 ogni 28 giorni + Letrozolo 2.5mg/die or Anastrozolo 1mg/die	Minimo	<b>Tabella D</b>	<b><u>Adiuvante:</u></b> D. Slamon et al. N Engl J Med. 2024

## 11. NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

### TUMORI GINECOLOGICI

#### CERVICE UTERINA

##### Schemi di combinazione

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

<b>Cisplatino + Paclitaxel e/o Topotecan * Bevacizumab</b>	Paclitaxel 135 o 175 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 o Topotecan 0.75 mg/mq g1->3 + Cisplatino 50-mg/m <sup>2</sup> in 1 ora g2 +Bevacizumab 15 mg/kg Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Penson RT et al. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):301-11.
--	---	---------	------------------	---

<b>Cisplatino + Paclitaxel + Pembrolizumab * Bevacizumab</b>	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 + Cisplatino 50-mg/m <sup>2</sup> in 1 ora g2 +Bevacizumab 15 mg/kg +pembrolizumab 200 mg tot Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Colombo et.al NEJM N Engl J Med 2021; 385:1856-1867
--	--	---------	------------------	---

### CERVIC UTERINA (segue)

#### Monoterapia

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

<b>Cemiplimab</b>	Cemiplimab 350 mg ev in 30 minuti gg1 ogni 21 gg	Basso	<b>Tabella C</b>	Krishnansu S Tewari et all NEJM 2022 Feb 10;386(6):544-555
-------------------	--	-------	------------------	--

**OVAIO**

**Schemi di combinazione**

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupport o CINV	Bibliografia
<b>Carboplatino + Doxorubicina liposomiale peghilat</b>	Doxorubicina liposomiale peghilata 30 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Carboplatino AUC 5 EV in 1 ora g1 Ogni 28 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Pujade-Lauraine E et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3323-3329.
<b>Carboplatino + Gemcitabina</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 minuti g1-8 + Carboplatino AUC 4 EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Pfisterer J et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4699-4707.
<b>Carboplatino+ Gemcitabina+ Bevacizumab</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 minuti g1-8 + Carboplatino AUC 4 EV in 1 ora g1+ Bevacizumab 15 mg/kg g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Aghajanian C et al. J Clin Oncol 2011; 29 (suppl.).
<b>Carboplatino + Paclitaxel</b>	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 + Carboplatino AUC 5-7 EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Bolis G et al. J Clin Oncol 2004; 22: 686-690. Ozols RF et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3194-3200.
<b>Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab</b>	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 + Carboplatino AUC 5-7 EV in 1 ora g1 + Bevacizumab 15 mg/kg g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Burger et al. N Engl J Med 2011; 365: 2473-2483.
<b>Cisplatino +Paclitaxel</b>	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 + Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	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.	
<b>Trabectedina + Doxorubicina liposomiale peghilata</b>	Doxorubicina 30 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Trabectedina 1.1 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	Monk BJ et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3107-3114

## OVAIO (segue)

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Bevacizumab (mantenimento)</b>	Bevacizumab 15 mg/kg EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Burger et al. N Engl J Med 2011; 365: 2473-2483.
<b>Carboplatino</b>	Carboplatino AUC 5-7 EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Reed NS et al. Eur J Cancer 2006; 42: 179-185.
<b>Doxorubicina liposomiale peggilata</b>	Doxorubicina liposomiale peggilata 40- 50 mg/m <sup>2</sup> EV in 90 minuti (prima infusione), 1ora (infusioni successive in assenza di reazioni avverse) g1 Ogni 28 giorni	Moderato	<b>Tabella B</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
<b>Paclitaxel</b>	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV g1, 8, 15 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Markman M et al. Gynecol Oncol 2006; 101: 436-440.
<b>Ciclofosfamide</b>	Ciclofosfamide 50 mg /die per OS fino a PD e/o tossicità inaccettabile	Minimo	<b>Tabella D</b>	Watanabe Y et al. Int J Clin Oncol 2010; 15: 468-471.
<b>Paclitaxel</b>	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	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.
<b>Gemcitabina</b>	Gemcitabina 800-1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 minuti g1-8 (-15) Ogni 21-28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Ferrandina G et al. J Clin Oncol 2008; 26: 890-896.  Mutch DG et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2811-2818.
<b>Topotecan</b>	Topotecan 4 mg/m <sup>2</sup> /die EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Sehouli J et al. J Clin Oncol 2011; 29: 242-248.
<b>Topotecan</b>	Topotecan 1.5 mg/m <sup>2</sup> /die EV gg 1→5 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Ten Bokkel Huinink W et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2183-2193.

Sehouli J et al. J Clin  
Oncol  
2008; 26: 3176-3182.

<b>Tamoxifene</b>	Tamoxifene 20 mg cpr/die per OS Fino a PD	Minimo	<b>Tabella D</b>	Hatch KD et al. Cancer. 1991; 68: 269- 271.  Markman M et al. Gynecol Oncol 1996; 62: 4-6.
<b>Letrozolo</b>	Letrozolo 2.5 mg cpr/die per OS fino a PD	Minimo	<b>Tabella D</b>	Smyth JF et al. Clin Cancer Res 2007; 13: 3617-3622.

**OVAIO (segue)**

**Monoterapia (continua)**

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupport o CINV	Bibliografia
<b>Anastrozolo</b>	Anastrozolo 1 mg cpr/die per OS fino a PD	Minimo	<b>Tabella D</b>	Gershenson DM et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl; ASCO 2016 abstr 5502).
<b>Olaparib (mantenimento)</b>	Olaparib 300 mg/BID cpr /die fino a progressione e/o tossicità	Basso	<b>Tabella C</b>	Matulonis UA et al. Cancer 2016; 122: 1844-1852.
<b>Rucaparib (mantenimento)</b>	Rucaparib 600 mg/bid cpr/die fino a progressione e/o tossicità	Basso	<b>Tabella C</b>	Coleman R Et al. Lancet. 2017 Oct 28;390(10106): 1949-1961
<b>Niraparib (mantenimento)</b>	Niraparib 300 mg cpr/die fino a progressione e/o tossicità	Basso	<b>Tabella C</b>	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 disupporto o CINV	Bibliografia
<b>PEB</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 1 ora gg 1→5 + Bleomicina 30UI EV in bolo giorni 2-9-16 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A/ Tabella E</b>	Gershenson D et al. J Clin Oncol 1990; 8: 715-720. Gershenson DM. J Clin Oncol 2007; 25: 2938-2943.
<b>TIP</b>	Paclitaxel 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 24 ore g1 + Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 1 ora gg 2→5 + Ifosfamide 1500 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 1 ora gg 2→5 + MESNA 500 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 1 ora gg 2→5 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Kondagunta GV et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6549-6555.
<b>PEI</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 1 ora gg 1→5 + Ifosfamide 1200 mg/m <sup>2</sup> /die EV in 1 ora gg 1→5 + MESNA 1200 mg/m <sup>2</sup> /die in 1 ora gg 1→5 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Loehrer PJ et al. Ann Intern Med 1988; 109: 540-546.
<b>GOP</b>	Gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> EV g1, 8 in 30 min + Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> EV g1 in 2 ore + Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8 in 1 ora Ogni 21 giorni per 6 cicli	Moderato	<b>Tabella B</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 disupporto o CINV	Bibliografia
<b>EMA-CO</b>	Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> EV 60' g1-2 + Methotrexate 100 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> EV bolo g8 + Vincristina 1 mg/m <sup>2</sup> EV bolo g8	Elevato	<b>Tabella A</b>	Newlands ES et al. Br J Obsyet Gynec 1991; 98: 550-557.
<b>Methotrexate</b>	Methotrexate 1 mg/m <sup>2</sup> IM g1-3-5-7 ogni 2 settimane + Acido folinico 0.1 mg/kg per OS g2-4-6-8	Basso	<b>Tabella C</b>	Berkowitz RS et al. Gynecol Oncol 1986; 23: 111-118.
<b>Methotrexate</b>	40 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 7 settimane	Basso	<b>Tabella C</b>	Gleeson NC et al. Eur J Gynecol Oncol 1993; 14: 461-465.

## VULVA E VAGINA

### Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto CINV	Bibliografia
<b>Cisplatino + Paclitaxel</b>	Cisplatino 70 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1+ Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> g1 EV in 3 ore Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Bellati F et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 227-231.
<b>Cisplatino + Vinorelbina</b>	Cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> EV in 60 minuti g1+ Vinorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Cormio G et al. Oncology 2009; 77: 281-284.
<b>Cisplatino + 5FU +Radioterapia</b>	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni per 2 cicli + RT 44-54 Gy <i>Oppure</i> Cisplatino 4 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→4 + 5FU 250 mg/m <sup>2</sup> /die in IC gg 1→4 Ogni settimana per 4 settimane durante la radioterapia	Elevato	<b>Tabella A</b>	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 disupport o CINV	Bibliografia
<b>Cisplatino</b>	Cisplatino 50-100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Bellati F et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 227-231.
<b>Capecitabina</b> (D.L. 648) +/- RT	Capecitabina 825-850 mg/m <sup>2</sup> PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Bellati F et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 227-231.

## ENDOMETRIO

### Ormonoterapia

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

### Schemi di chemioterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Doxorubicina</b>	Doxorubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	Thigpen JT et al. J Clin Oncol 2004; 22: 3902-3908.
<b>Doxorubicina liposomiale</b>	Doxorubicina liposomiale 50 mg/m <sup>2</sup> g1 EV in bolo Ogni 4 settimane	Moderato	<b>Tabella B</b>	Nagao S et al. Cancer Chemother Pharmacol 2015; 76: 335-342.
<b>Ciclofosfamide</b>	50 mg per OS/die fino a progressione	Minimo	<b>Tabella D</b>	Reinhardt J, et al. Anticancer Drugs 2011; 22: 822-824. Sánchez-Muñoz A et al. Oncology 2010; 79: 98-104.
<b>Paclitaxel</b>	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	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
<b>Cisplatino</b>	Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Vergote I et al. Gynecol Oncol 2015; 138: 278-284.
<b>Carboplatino Paclitaxel</b>	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Carboplatino AUC 6 EV in 1 ora g1 Ogni 28 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Scudder SA et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 610-615. Hoskins PJ et al. J Clin Oncol 2001; 19: 4048-4053.
<b>TAP</b>	Doxorubicina 45 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 + Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 + Paclitaxel 160 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g2 Ogni 21 giorni +G-CSF	Elevato	<b>Tabella A</b>	Fleming GF et al. J Clin Oncol 2004; 21:9-2166.

### Schemi di immunoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Dostarlimab MSI-H eMSS</b>	Dostarlimab 500 mg ev g1 ogni 21 gg per 4 cicli a seguire 1000 mg ev g1 ogni 6 settimane	Minimo	<b>Tabella D</b>	T. Andre et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 3; abstr 9)
<b>Pembrolizumab + Lenvatinib</b>	Pembrolizumab 200 mg ev bolo g1 ogni 21 gg+ Lenvatinib 20 mg cpr/die	Basso	<b>Tabella C</b>	Vicky Makker et al. Engl J Med 2022; 386:437-448

**TUMORI UROLOGICI**
**PENE**
**Schemi di combinazione**

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

### Monoterapia

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

**PROSTATA**
**Ormonoterapia**

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto CINV	Bibliografia
<b>Bicalutamide</b>	Bicalutamide 50 mg/die per OS in continuo (per blocco androgenico totale)	Minimo	<b>Tabella D</b>	Fradet Y et al. Exp Rev Anticancer Therapy 2004; 4: 37-48.
<b>Degarelix</b>	Degarelix 240 mg SC (prima dose) poi 80 mg SC	Minimo	<b>Tabella D</b>	Gittelman M et al. J Urol 2008; 80: 1986-1992.
<b>Flutamide</b>	Flutamide 250 mg tid per OS in continuo	Minimo	<b>Tabella D</b>	Burns-Cox N et al. Int J Urol 2002; 9: 431-434.  Murphy JC et al. J Androl 2004; 25: 630-634.
<b>Goserelin</b>	Goserelin acetato 3.6 mg SC  Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Goserelin 10.8 mg SC Ogni 3 mesi	Minimo	<b>Tabella D</b>	Soloway MS et al. Urology 1991; 37: 46-51.
<b>Leuprorelina</b>	Leuprorelina acetato 3.75 mg SC Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Leuprorelina 11.25 mg SC Ogni 3 mesi	Minimo	<b>Tabella D</b>	Persad R et al. Int J Clin Pract 2002; 56: 389-396.
<b>Triptorelina</b>	Triptorelina acetato 3.75 mg SC Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Triptorelina 11.25 mg SC Ogni 3 mesi	Minimo	<b>Tabella D</b>	Pathak AS et al. J Urol 2007;
<b>Darolutamide</b>	Darolutamide 1200 mg die	Minimo	<b>Tabella D</b>	Smith MR. et all N Engl J Med 386:1132-1142 (2022)
<b>Abiraterone</b>	Abiraterone 1000 mg/die cpr + Prednisone 10 mg/die per OS	Minimo	<b>Tabella D</b>	Beer YM et al. NEjm 2014;371:424-433
<b>Enzalutamide</b>	Enzalutamide 160 mg/die	Minimo	<b>Tabella D</b>	Smith et al. N Engl J Med 2018; 378:1408-1418
<b>Apalutamide</b>	Apalutamide 240 mg tot/die	Minimo	<b>Tabella D</b>	

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia Disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Cabazitaxel</b>	Prednisone 10 mg/die per OS + Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> in 60 minuti g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	De Bono JS et al. Lancet 2010; 376: 1147-1154.
<b>Docetaxel</b>	Prednisone 5 mg bid per OS in continuo + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Tannock IF et al. N Engl J Med 2004; 35: 1502-1512. Berthold DR et al. J Clin Oncol 2008; 26: 242-245.
<b>Vinorelbina</b>	Vinorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 7 giorni Vinorelbina 60 mg/m <sup>2</sup> OS g1, 8 Ogni 21 gg	Minimo	<b>Tabella D</b>	Oudard S et al. Ann Oncol 2001; 12: 847-852. Caristi NJ et al. Chemother 2008; 20: 368-373.
<b>Ciclofosfamide</b>	Ciclofosfamide 50 mg /die per OS fino a PD	Minimo	<b>Tabella D</b>	Yashi M et al. Clin Genitourin Cancer 2014; 12: e197-203.
<b>Mitoxantrone</b>	Prednisone 5 mg bid per OS in continuo + Mitoxantrone 12 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Tannock IF et al. J Clin Oncol 1996; 14: 1756-1764. Berry W et al. J Urol 2002; 168: 2439-2443.
<b>Olaparib</b>	Olaparib 600 mg cpr /die	Basso	<b>Tabella C</b>	de Bono JS et al. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S507-S549

**SURRENE**

**Schemi di chemioterapia**

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

**RENE**

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupport o CINV	Bibliografia
<b>Axitinib</b>	Axitinib 10 mg/die per OS in continuo	Basso	<b>Tabella C</b>	Escudier B et al. Br J Cancer 2014; 110: 2821-2828.
<b>Everolimus</b>	Everolimus 10 mg/die per OS in continuo	Basso	<b>Tabella C</b>	Motzer R et al. Lancet 2008; 372: 449-456.
<b>Nivolumab</b>	Nivolumab 3 mg/Kg EV in un 1 ora g1 Ogni 14 gg	Minimo	<b>Tabella D</b>	Motzer R et al. N Engl J Med 2015; 373: 1803-1813.
<b>Pazopanib</b>	Pazopanib 800 mg/die per OS in continuo	Basso	<b>Tabella C</b>	Sternberg CN et al. J Clin Oncol 2009; 27: abstract 5021.
<b>Sorafenib</b>	Sorafenib 400 mg/die bid per OS in continuo	Basso	<b>Tabella C</b>	Escudier B et al. J Clin Oncol 2009; 27: 1280-1289
<b>Sunitinib</b>	Sunitinib 50 mg/die per OS per 28 giorni Ogni 6 settimane	Basso	<b>Tabella C</b>	Motzer RJ et al. N Engl J Med 2007; 356: 115-124.
<b>Temsirolimus</b>	Temsirolimus 25 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 minuti settimanale	Minimo	<b>Tabella D</b>	Hudes C et al. N Engl J Med 2007; 356: 2271-2281.
<b>Cabozantinib</b>	Cabozantinib 60 mg/die per OS fino a pd	Basso	<b>Tabella C</b>	Choueriri et al. Lancet 2016, 17.917-27. Choueiri et al. jCO 2017,35(6) 591-597
<b>Axitinib + Pembrolizumab</b>	Axitinib 5mg bid /die+ Pembrolizumab 200 mg g1 ogni 21 gg in 30 minuti	Basso	<b>Tabella C</b>	Rini et all N Engl J Med 2019; 380:1116-112
<b>Ipilimumab+ Nivolumab</b>	Ipilimumab 1 mg/kg + Nivolumab 3 mg/kg g1 ogni 21 gg per 3 cicli ->dopo 6 settimane nivolumab 480 mg ev g1 ogni 28 gg	Basso	<b>Tabella C</b>	Robert J. Motzer et al. N Engl J Med 2018; 378:1277-1290
<b>Nivolumab + Cabozantinib</b>	Cabozantinib 40 mg cpr/die + Nivolumab 480 mg g1 ogni 28 O 240 mg/tot G1ogni 15 g	Basso	<b>Tabella C</b>	Choueiri TK, et al. N Engl J Med 2021; 384: 829-84
<b>Pembrolizumab +Lenvatinib</b>	Pembrolizumab 200 mg g1 ogni 21 gg + lenvatinib 10 mg/bid	Basso	<b>Tabella C</b>	Robert Motzer et all. N Engl J Med 2021;384:1289-1300

**TESTICOLO (segue)**
**Schemi di combinazione**

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

16 Ogni

**Monoterapia**

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

**VESCICA (incluso tumori uroteliali, della pelvi e del dotto collettore del Bellini)**
**Schemi di combinazione**

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Carboplatino + Gemcitabina</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> in 30 minuti g1-8 EV + Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Bamias A et al. Cancer 2006; 106: 297-303. Dogliotti L et al. Eur Urol 2007; 52: 134-141.
<b>Cisplatino + Gemcitabina</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 minuti g1-8-15 + Cisplatino 70 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g2 Ogni 28 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Von der Maase H et al. J Clin Oncol 2000; 18: 3068-3077.
<b>Carboplatino + Paclitaxel</b>	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 + Carboplatino AUC 5-/.5 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Vaughn D et al. Cancer 2002; 95: 1022-1027.
<b>M-VAC</b>	Methotrexate 30 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1- 15-22 + Vinblastina 3 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1-15-22 + Doxorubicina 30 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g2 + Cisplatino 70 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1 Ogni 28 giorni +G-CSF	Elevato	<b>Tabella A</b>	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 disupporto CINV	Bibliografia
<b>Gemcitabina</b>	Gemcitabina 1200 mg/m <sup>2</sup> EV in 30 minuti g1-8 (-15) Ogni 21 (-28) giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Stadler WM et al. J Clin Oncol 1997; 15: 3394-3398.
<b>Paclitaxel (D.L. 648)</b>	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> EV g1, 8, 15 in 3 ore Ogni 28 giorni <b>Oppure</b> Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Joly F et al. Clin Genitourin Can 2009; 7: E28-33 Papamichael D et al. Br J Cancer 1997; 75: 606-607

<b>Pembrolizumab</b>	Pembrolizumab 200 mg tot g1 ogni 21 gg	Minimo	<b>Tabella D</b>	Bellmunt J et al. N Engl J Med. 2017 Mar 16;376
<b>Avelumab</b>	Vinflunina 800 mg EV in 60 minuti g1 Ogni 14 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Powles T et al. N Engl J Med. 2020;383:1218- 1230
<b>Enfortumab vedotin</b>	Enfortumab 1,25 mg/kg fino a 125 mg g1,8,15 ogni 28 gg	Minimo	<b>Tabella D</b>	Powles et al. NEJM 2021 Mar 25;384(12):1125- 1135

## 12. TUMORI RARI

### TUMORI NEUROENDOCRINI

#### Monoterapia

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

#### Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Cisplatino + Etoposide</b>	Cisplatino 45 mg/m <sup>2</sup> EV in 60' g2-3 + Etoposide 130 mg/m <sup>2</sup> EV in 60' gg 1→3 Ogni 21-28 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Moertel CG et al. Cancer 1991; 68: 227-232.
<b>FDE</b>	5FU 500 mg/m <sup>2</sup> /die EV gg 1→3 + Dacarbazina 250 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora gg 1→5 + Epirubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i>	Elevato	<b>Tabella A</b>	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

5FU 500 mg/m<sup>2</sup>/die EV gg  
1→3 +

1998; 83: 372-378.

Dacarbazina 200 mg/m<sup>2</sup> EV in  
1 ora  
gg 1→3 + Epirubicina 30  
mg/m<sup>2</sup> EV 1→3 Ogni 21  
giorni

**Doxorubicina +  
Streptozotocina**

Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> EV  
in bolo gg 1, 22 +  
Streptozotocina 500 mg/m<sup>2</sup>  
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<sup>2</sup> EV gg  
1→5 + Streptozotocina 500  
mg/m<sup>2</sup> 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 disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Imatinib</b>	Imatinib 400-800 mg/die PO in continuo	Basso	<b>Tabella C</b>	Blanke CD et al. J Clin Oncol 2008; 26: 626-632.
<b>Sunitinib</b>	Sunitinib 50 mg/die per OS per 4 settimane Ogni 6 settimane	Basso	<b>Tabella C</b>	Demetri GD et al. Lancet 2006; 368: 1329-1338.
<b>Regorafenib</b>	Regorafenib 160 mg/die per OS per 3 settimane Ogni 4 settimane	Basso	<b>Tabella C</b>	Demetri GD et al. Lancet 2013 26; 381: 295-302.
<b>Ripretinib</b>	Ripretinib 150 mg/die per OS in continuo	Basso	<b>Tabella C</b>	Blay JY et al. Lancet Oncol 2020; 21: 923-934.
<b>Avapritinib</b>	Avapritinib 300 mg/die per OS in continuo	Basso	<b>Tabella C</b>	Heinrich MC et al. Lancet Oncol. 2020; 21(7):935-946

## SARCOMI DEI TESSUTI MOLL

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Doxorubicina</b>	Doxorubicina 75 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Lorigan P et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3144-3150.  Santoro A et al. J Clin Oncol 1995; 13: 1537-1545.
<b>Ifosfamide</b>	Ifosfamide 5000 mg/m <sup>2</sup> EV in 24 ore g1+ MESNA Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Ifosfamide 3000 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore gg 1→3 + MESNA Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Ifosfamide alte dosi 3000 mg/m <sup>2</sup> /die IC in 24 ore gg 1→5 + MESNA <i>Oppure</i> Ifosfamide 1000 mg/m <sup>2</sup> /die IC in pompa elastomerica gg 1→14 + MESNA Ogni 28 giorni	Moderato	<b>Tabella B</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.
<b>Paclitaxel</b>	Paclitaxel 75-100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g1-8-15 Ogni 28 giorni <i>Oppure</i> Paclitaxel 135-175 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Penel N et al. J Clin Oncol 2008; 26: 5269-5274.  Schlemmer M et al. Eur J Cancer 2008; 44: 2433- 2436.

## SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (segue)

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto CINV	Bibliografia
<b>Trabectedina</b>	Trabectedina 1.5 mg/m <sup>2</sup> EV in 24 ore g1 Ogni 21-28 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	Demetri GD et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4188-4196.
<b>Dacarbazina DTIC</b>	Dacarbazina 1200 mg/m <sup>2</sup> EV in 20' g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Buesa JM et al. Ann Oncol 1991, 2: 307-309.
<b>Gemcitabina</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> g1, 8 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Luksch R et al. Ann Onc 2012; 1-7.
	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Ferraresi V et al. Cancer Chem Pharm 2008; 63: 149-155.
<b>Epirubicina</b>	Epirubicina 120-160 mg/m <sup>2</sup> EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Ferraresi V et al. Cancer Chem Pharm 2008;63: 149-155
<b>Pazopanib</b>	Pazopanib 800 mg/die per OS in continuo	Basso	<b>Tabella C</b>	Van der Graaf WT et al. Lancet 2012; 379: 1879-1886
<b>Eribulina</b>	Eribulina 1.23 mg/m <sup>2</sup> g1,8 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Schoffsky P et al. Lancet 2016,387: 1629-1637

### Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Ifosfamide + Doxorubicina</b>	Ifosfamide 5000 mg/m <sup>2</sup> EV in 24 ore g1 + MESNA + Doxorubicina 50-75 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Ifosfamide 1500 mg/m <sup>2</sup> EV in 2 ore gg 1→4 + MESNA + Doxorubicina 20 mg/m <sup>2</sup> IC gg 1→3 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	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.
<b>Ifosfamide + Epirubicina</b>	Ifosfamide 1800 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora gg 1→5 + MESNA + Epirubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1-2 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Ifosfamide 3000 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora gg 1→3 + MESNA + Epirubicina 60 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo g1-2 Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	<b>Adiuvante:</b>  Frustaci S et al. Tumori 2006; 92: 92-97.
<b>Epirubicina + Dacarbazina</b>	Epirubicina 90 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Dacarbazina 250 mg/m <sup>2</sup> /die IC gg 1→5 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Lopez M et al. Oncology 1991; 48: 230-233.

## SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (segue)

### Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia disupporto o CINV	Bibliografia
<b>Gemcitabina + Docetaxel</b>	Gemcitabina 675-900 mg/m <sup>2</sup> EV in 90' g1-8 + Docetaxel 75-100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g8 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Bay JO et al. Int J Cancer 2006; 119: 706-711. Hensley ML et al. Gynecol Oncol 2008; 109: 323-328.
<b>MAID</b>	Doxorubicina 15 mg/m <sup>2</sup> IC gg 1→4 + Dacarbazina 250 mg/m <sup>2</sup> IC gg 1→4 + Ifosfamide 2000-2500 mg/m <sup>2</sup> IC gg 1→3 + MESNA Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Doxorubicina 20 mg/m <sup>2</sup> in bolo EV gg 1→3 + Dacarbazina 300 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora gg 1→3 + Ifosfamide 2500 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore gg 1→3 + MESNA Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Antman K et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1276-1285. Fayette J et al. Invest New Drugs 2009; 27: 482-489.
<b>CAV (sarcoma di Ewing)</b>	Ciclofosfamide 1200 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Doxorubicina 75 mg/m <sup>2</sup> EV g1 + Vincristina 2 mg EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Grier HE et al. N Engl J Med 2003; 348: 694-701.
<b>Etoposide + Ifosfamide (sarcoma di Ewing)</b>	Etoposide 150 mg/m <sup>2</sup> EV in 60' gg 1→3 + Ifosfamide 3000 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore gg 1→3 + MESNA 3500 mg/m <sup>2</sup> + G-CSF Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B</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
<b>Ciclofosfamide + Etoposide</b>	Ciclofosfamide 4000 mg/m <sup>2</sup> EV in 3h g1 + Etoposide 200 mg/m <sup>2</sup> EV in 60' gg 2→4 Ogni 21-28 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Berger M et al. Cancer 2009; 115: 2980-2987.
<b>Cisplatino + Doxorubicina+ Methotrexate</b>	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV gg 1→3 + Cisplatino 120 mg/m <sup>2</sup> EV in 6 h g1 + AF* + Methotrexate 12 g/m <sup>2</sup> EV g21-28 2 cicli prima dell'intervento e 10 cicli dopo	Elevato	<b>Tabella A</b>	Hudson M et al. J Clin Oncol 1990; 8: 1988-1997.
<b>Etoposide + Ifosfamide</b>	Etoposide 150 mg/m <sup>2</sup> EV in 60' gg 1→3+ Ifosfamide 3000 mg/m <sup>2</sup> EV in 3 ore gg 1→3 + MESNA 3500 mg/m <sup>2</sup> + G-CSF Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	Luksch R et al. Ann Onc 2012; 1-7.
<b>Gemcitabina + Docetaxel</b>	Gemcitabina 675 mg/m <sup>2</sup> EV in 30' g1-8 + Docetaxel 75-100 mg/m <sup>2</sup> EV in 1 ora g8 Ogni 21 giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Navid F et al. Cancer 2008; 113: 419-425.
<b>Ifosfamide</b>	Ifosfamide alte dosi 3000 mg/m <sup>2</sup> IC in 24 ore g1-5 + MESNA <i>Oppure</i> Ifosfamide 1000 mg/m <sup>2</sup> IC in pompa elastomerica gg 1→14 + MESNA Ogni 28 giorni	Moderato	<b>Tabella B</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/m<sup>2</sup> per OS ogni 6 ore

## MELANOMA

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>DTIC</b>	Dacarbazina 800-1000 mg/m <sup>2</sup> EV in 30' g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Bendikian AY et al. Ann Oncol 2011; 22: 787-793.
<b>Temozolomide</b> (D.L.648)	Temozolomide 200 mg/m <sup>2</sup> /die PO gg 1→5 Ogni 28 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	Middleton MR et al. J Clin Oncol 2000; 18: 158- 166.

## MELANOMA (segue)

### Monoterapia (segue)

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Vemurafenib</b>	Vemurafenib 960 mg PO 2 volte al giorno	Minimo	<b>Tabella D</b>	Chapman PB et al. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516.
<b>Paclitaxel</b> (D.L. 648)	80 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8-15 Ogni 21 giorni <i>Oppure</i> Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> g1 EV Ogni 21giorni	Basso	<b>Tabella C</b>	Walker L et al. Melanoma Res 2005; 15: 453-459. Gogas H et al. Melanoma Res 2004; 14: 415-420.
<b>Fotemustina</b>	Fotemustine 100 mg/m <sup>2</sup> EV g1-8-15 a seguire (dopo 4-5 settimane di riposo) Fotemustine 100 mg/m <sup>2</sup> g1 EV Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Hensley ML et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2824-2831. Jacquillat C et al. Cancer 1990; 66: 1873-1878.
<b>Ipilimumab</b> (anticorpo monoclonale anti- CTLA-4)	Ipilimumab 3 mg/kg EV in 90 minuti g1 Ogni 21 giorni (4 cicli totali)	Minimo	<b>Tabella D</b>	Hodi FS et al. N Engl J Med 2010; 363: 711-723.
<b>Nivolumab</b>	Nivolumab 240mg g1 ogni 14 giorni EV in 30 minuti o 480mg g1 ogni 28 giorni EV in 60 minuti	Minimo	<b>Tabella D</b>	Robert C et al. N Engl J Med 2015; 372: 320-330. Weber JS et al. Lancet Oncol 2015; 16: 375-384.
<b>Pembrolizumab</b>	Pembrolizumab 200mg g1 ogni 21 giorni EV in 30 minuti o 400mg g1 ogni 42 giorni EV i 30 minuti Ogni 21 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Robert C et al. N Engl J Med 2015; 372: 2521-2532. Ribas A et al. Lancet Oncol 2015; 16: 908-918.
<b>Dabrafenib</b>	Dabrafenib 150 mg BID OS	Minimo	<b>Tabella D</b>	Hauschild A et al. Lancet 2012; 380: 358-365.
<b>Tebentafusp</b>	Endovena in 20 minuti. Giorno 1: 20 mcg Giorno 8: 30 mcg	Minimo	<b>Tabella D</b>	N Engl J Med. 2023 Dec 4;389(24):2256-2266

Giorno 15: 68 mcg  
Successivamente, una volta a  
settimana: 68 mcg

**MELANOMA (segue)**
**Schemi di combinazione**

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>CVD</b>	Cisplatino 20 mg/m <sup>2</sup> EV in 60' gg 1→4 + Vinblastina 1.2-2.0 mg/m <sup>2</sup> EV in bolo gg 1→4 + Dacarbazina 800 mg/m <sup>2</sup> EV in 1h g1 Ogni 21 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Alkin MB et al. J Clin Oncol 2008; 26: 5748-5754.
<b>Temozolamide + Cisplatino</b>	Temozolamide 75 mg/m <sup>2</sup> /die gg 2→21 + Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> g1 Ogni 28 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	Simeone E et al. J Clin Oncol 2009; 15S: abstract e200009.
<b>Carboplatino + Paclitaxel</b> (D.L. 648)	Carboplatino AUC 6 g1 + Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> g1 EV Ogni 21 giorni	Moderato	<b>Tabella B2</b>	Flaherty KT et al. J Clin Oncol. 2013; 31: 373-379.
<b>Temozolamide metronomica + RT</b>	Temozolamide 75 mg/m <sup>2</sup> /die per 6 settimane (ripetuto dopo 10 settimane) + WBI RT 30 Gy (g1-5 e g8-12)	Moderato	<b>Tabella B</b>	Margolin K et al. J. Cancer Res Clin Oncol 2002; 128: 214-218.
<b>Vemurafenib + Cobimetinib</b>	Vemurafenib 960 mg bid OS + Cobimetinib 60 mg/die OS gg 1→21 Ogni 28 giorni	Minimo	<b>Tabella D</b>	Larkin J et al. N Engl J Med 2014; 371: 1867-1876.
<b>Dabrafenib + Trametinib</b>	Dabrafenib 150 mg bid OS + Trametinib 2 mg/die OS	Minimo	<b>Tabella D</b>	Long GV et al. Lancet 2015; 386: 444-451. Robert C et al. N Engl J Med 2015; 372: 30-39.
<b>Encorafenib + Binimetinib</b>	Encorafenib 450 die per os + Binimetinib 45 bid os	Minimo	<b>Tabella D</b>	Reinhard Dummer March 21, 2018 <a href="http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6">http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6</a>
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	Nivolumab 1 mg/kg di in associazione a 3 mg/kg di ipilimumab EV ogni 3 settimane per le prime 4 dosi. A seguire nivolumab in monoterapia EV a 240 mg ogni 2 settimane oppure a 480 mg ogni 4 settimane	Minimo	<b>Tabella D</b>	Hodi et al. Lancet Oncol 2016; 17: 1558-68

**Opdualag**

Nivolumab 240 mg +  
Relatlimab 80 mg endovena  
ogni 3 settimane (Q3W), in  
un'unica infusione di 30  
minuti

Minimo

**Tabella D**

Tawbi HA, Schadendorf  
D, Lipson EJ, et al. New  
England Journal of  
Medicine. 2022 Jan  
6;386(1):24–34.

## CARCINOMA DI MERKEL

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Avelumab</b>	800mg ogni 2 settimane in infusione endovenosa in 60 minuti	Minimo	<b>Tabella D</b>	D'Angelo SP et al. J Immunother Cancer. 2021 Jul;9(7):e002646
<b>Cisplatino + Etoposide</b>	CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> gg 1 + Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> gg 1-3, q21	Alto	<b>Tabella A</b>	Tai PT et al., <i>Cancer</i> , 2000

## SARCOMA DI KAPOSI

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Etoposide (orale o EV)</b>	50–100 mg/m <sup>2</sup> /die per 5 giorni q21–28	Moderato	<b>Tabella B</b>	Beral V et al., Lancet, 1990
<b>Pembrolizumab (off-label)</b>	__200 mg EV ogni 3 __settimane (oppure 400 mg __q6w)	Minimo	<b>Tabella A</b>	Delyon J et al. Lancet Oncol. 2022 Apr;23(4):491-500.
<b>Paclitaxel</b>	100 mg/m <sup>2</sup> q14 o 135 mg/m <sup>2</sup> q21	Moderato	<b>Tabella B</b>	Tulpule A, Cancer. 2002 Jul 1;95(1):147-54
<b>Liposomal Doxorubicina (Caelyx®)</b>	20 mg/m <sup>2</sup> EV ogni 2-3 settimane	Basso	<b>Tabella C</b>	Northfelt DW. J Clin Oncol. 1997 Feb;15(2):653-9.

## CARCINOMA SQUAMOSO DELLA CUTE

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Cemiplimab</b> (Libtayo®)	350 mg EV ogni 3 settimane	Minimo	<b>Tabella D</b>	Migden MR et al., <i>NEJM</i> , 2018
<b>Cetuximab</b>	400 mg/m <sup>2</sup> carico EV + 250 mg/m <sup>2</sup> settimanalmente	Basso	<b>Tabella C</b>	Maubec E et al., <i>JCO</i> , 2011
<b>Paclitaxel + Carboplatino</b>	Pacli 175 mg/m <sup>2</sup> + CBDCA AUC 5 q21	Moderato	<b>Tabella B</b>	Aboul-Fettouh et al. <i>Dermatol. Pract. Concept.</i> 2021, 11 (Suppl. S2), e2021169S
<b>Carboplatino + 5-FU</b>	AUC 5 q21 + 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die gg 1-4	Moderato	<b>Tabella B</b>	Aboul-Fettouh et al. <i>Dermatol. Pract. Concept.</i> 2021, 11 (Suppl. S2), e2021169S
<b>Cisplatino + 5-FU</b>	CDDP 75-100 mg/m <sup>2</sup> gg 1 + 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /die gg 1-4	Alto	<b>Tabella A</b>	Aboul-Fettouh et al. <i>Dermatol. Pract. Concept.</i> 2021, 11 (Suppl. S2), e2021169S

## TUMORI CEREBRALI PRIMITIVI

### Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
<b>Temozolomide</b>	Temozolomide 150-250 mg/m <sup>2</sup> /die PO gg 1-5 Ogni 28 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	Yung WK et al. <i>Br J Cancer</i> 2000; 83: 588-593.
<b>BCNU</b>	Carmustina 200 mg/m <sup>2</sup> EV g1 in 30-60 minuti Ogni 8 settimane	Elevato	<b>Tabella A</b>	Selker RG et al. <i>Neurosurgery</i> 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
<b>Temozolomide + RT</b>	Temozolomide $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{die}$ PO per 42 giorni + Radioterapia cerebrale 60 Gy in 30 frazioni Dopo 28 giorni dal termine di CT/RT: Temozolomide $150\text{-}200\text{ mg}/\text{m}^2/\text{die}$ PO gg 1→5 Ogni 28 giorni	Moderato	<b>Tabella B</b>	Stupp R et al. N Engl J Med 2005; 352: 987- 996.
<b>PCV</b>	Procarbazine $60\text{ mg}/\text{m}^2/\text{die}$ PO gg 8→21 + Lomustine $110\text{ mg}/\text{m}^2$ PO g1 + Vincristina $1.4\text{ mg}/\text{m}^2$ EV gg 8-29 Ogni 42 giorni <b>Oppure</b> Procarbazine $75\text{ mg}/\text{m}^2/\text{die}$ PO gg 8→21 + Lomustine $130\text{ mg}/\text{m}^2$ PO g1 + Vincristina $1.4\text{ mg}/\text{m}^2$ EV gg 8-29 Ogni 42 giorni	Elevato	<b>Tabella A</b>	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 Radiant Oncol Biol Phys 2004; 58: 1147- 1152.

## METASTASI CEREBRALI

### Monoterapia

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

### 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 e AIOM, 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><b>A</b> 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><b>A</b> Aprepitant 80 mg per OS g2-3 + Desametasone 8 mg/die g2-3 o g2-4</p>
<p><b>B</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>B</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><b>C</b> Netupitant 300 mg/Palonosetron 0.5 mg + Desametasone 12 mg EV g1 +/- olanzapina</p>	<p><b>C</b> 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><b>A</b> 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><b>A</b> Aprepitant 80 mg per OS gg 2-3</p>
<p><b>B</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>B</b> Nessuna profilassi o desametasone</p>
<p><b>C</b> Netupitant 300 mg/Palonosetron 0.5 g1 + Desametasone 12 mg EV g1 +/- olanzapina</p>	<p><b>C</b> Nessuna profilassi o desametasone</p>
<p><b>D</b> Palonosetron** 0.25 mg EV g1 + Desametasone 20 mg EV g1</p>	<p><b>D</b> Desametasone 8 mg/die o 4 mg bid/die g2-3</p>

\* MASCC 2016/AIOM 2021

\*\* Opzione valida se non fosse disponibile un NK1 antagonista

**TABELLA B\* (Moderato rischio emetogeno)**

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<b>A</b> 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	<b>A</b> Nessuna profilassi o Desametasone 8 mg/die o 4 mg bid/die g2-3**

\*MASCC 2016/AIOM 2021

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

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

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<b>A</b> 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	<b>A</b> Aprepitant 80 mg per OS g2-3
<b>B</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	<b>B</b> Nessuna profilassi o desametasone
<b>C</b> Netupitant 300 mg/Palonosetron 0.5 g1 + Desametasone 12 mg EV g1	<b>C</b> Nessuna profilassi o desametasone

\*MASCC 2016/AIOM 2021

### TABELLA C\* (Basso rischio emetogeno)

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<b>A</b> 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)	<b>A</b> Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio)
<b>B</b> Metoclopramide 0.5 mg/kg per OS o 10 mg per OS 3 volte/die g1	<b>B</b> Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio)
<b>C</b> Desametasone 4 mg o 8 mg g1	<b>C</b> Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio)

\* MASCC 2016/AIOM 2021

### TABELLA D\* (Minimo rischio emetogeno)

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
• Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio)	• Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio)

\* MASCC 2016/AIOM 2021

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

EMESI ACUTA	EMESI RITARDATA
<b>A</b> Aprepitant 125 mg per OS g3 + Palonosetron 0.25 mg EV g1 + Desametasone 12 mg EV g1	<b>A</b> Aprepitant 80 mg per OS g4-5 + Palonosetron 0.25 mg EV g3-5 + Desametasone 8 mg/die g4-5 o g4-7
<b>B</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	<b>B</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

\* MASCC 2016/AIOM 2021

\*\* 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-HT<sub>3</sub> 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 A. D, 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, a 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 fixed antiemetic 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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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. Qiu T, Men P, Sun T, Zhai S. Cost-Effectiveness of Aprepitant in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review of Published Articles. *Front Public Health*. 2021 Aug 25.
61. Nelson et al. Antiemetic use and chemotherapy induced nausea and vomiting related hospitalization costs after highly or moderately emetogenic chemotherapy. *Future Oncol*. (2023) 19(1), 29–36
62. 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.
63. 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.
64. Roila F, Caserta C, Fatigoni S. Linee guida AIOM Terapia antiemetica 2020 Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida dell'oncologia italiana 2020
65. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol* 2016; 34: 381-386.
66. Ettinger DS, Bierman PJ, Bradbury B, et al. Antiemesis clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2:470-490.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Li, WS, van der Velden JM, Ganesh V, et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2017; 6:104-17

## Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	Marilena Di Napoli, Piera Maiolino, Teresa Tramontano, Paolo Antonio Ascierio, Roberta Caputo, Michelino De Laurentiis, Teresa Troiani, Alessandro Morabito, Rossella Di Franco, Alfonso De Stefano, Antonio Pizzolorusso, Laura Pesce, Francesco Perri
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Sandro Pignata, IRCCS Fondazione G Pascale Ferdinando Riccardi, A.O.R.N. Cardarelli Vincenzo Montesarchio A.O.R.N. Dei Colli Cesare Gridelli, A.O.R.N. Moscati Antonio Grimaldi, A.O.R.N. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O.R.N. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Stefano Pepe, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Roberto Bianco, A.O.U. Federico II Gaetano Facchini, Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Nord Gino Leo, ASL Napoli 3 Sud Annarita Roscigno, ASL Salerno Rosanna Ortolani, ASL Napoli 1 Centro Elena Fossi, ASL Benevento Tania Losanno, ASL Avellino
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche	M. Fusco: Registro Tumori Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)
Farmacisti revisori	Teresa Tramontano, Piera Maiolino, IRCCS Pascale

**Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA**



Consentire nelle sedute dei GOM, ove richiesto la partecipazione del paziente ( o suo Tutore) e del MMG

Realizzare opuscoli informativi (cartella informativa-narrativa digitale) sul percorso di cura dei pazienti. L'opuscolo dovrebbe essere disponibile sul sito della R.O.C.

gli opuscoli dovrebbero includere una sezione informativa generale (A) ed una sezione personalizzata (B), sì fatta.

A:

- Flowchart di processo generale ROC e percorso clinico
- Illustrazione della diagnostica e dei trattamenti terapeutici
- Criteri di accesso ai percorsi di Sostegno psicologico/psicoterapeutico
- Procedura di accesso/contatto da remoto al Case Manager
- Elenco delle associazioni convenzionate che offrono servizi di ospitalità/sostegno per caregiver/pazienti.

Affidare alle associazioni di volontariato oncologico convenzionate, la formazione dei pazienti all'uso consapevole delle Piattaforme Digitali Sanitarie Regionali

Definire i criteri di accesso e le mansioni, delle associazioni di volontariato oncologico, presso gli Enti sanitari accreditati nella R.O.C., tenendo conto dei bisogni reali dell'utenza e di quanto previsto dalle norme vigenti

Definire i criteri di accesso e le mansioni, delle associazioni di volontariato oncologico, presso gli Enti sanitari accreditati nella R.O.C., tenendo conto dei

bisogni reali dell'utenza e di quanto previsto dalle norme vigenti

Si raccomanda di aggiornare ed omogeneizzare per tutti i PDTA, la mappatura geografica degli enti sanitari accreditati, ivi inclusi tumori rari/pediatrici.

Alla luce della Legge regionale 16 ottobre 2025, n. 30.:

“Rapporto medico paziente-aspetti comunicativi”

Si chiede l'istituzione di un board professionisti/associazioni di pazienti, per la stesura di un PDTA dedicato e la definizione dei processi e percorsi formativi.

Includere nelle schede pazienti che accedono alla ROC informazioni sulla professione al fine di identificare cause professionali di tumore raccogliendo informazioni dal paziente e dal medico curante

### **I diritti del malato di cancro e del caregiver**

Il link di seguito permette di accedere al libretto contenente le informazioni necessarie per conoscere e tutelare i diritti del malato di cancro e del caregiver. Grazie a queste pagine il paziente oncologico ed il caregiver avranno a disposizione una panoramica generale su tutte le tutele più importanti dal punto di vista assistenziale, previdenziale e lavorativo, su quali sono i requisiti per ottenerle e su come richiederle.

**<https://www.aimac.it/libretti-tumore/diritti-malato-cancro>**