

## Gestione di nausea e vomito nel paziente oncologico. Utilizzo di cerotti transdermici contenenti granisetron in paziente affetto da neoplasia del distretto cervico-cefalico

ANDREA PIETRO SPONGHINI<sup>1</sup>, DAVID RONDONOTTI<sup>1</sup>, MARGHERITA BEATRICE BORG<sup>1</sup>, ALESSANDRA GENNARI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SCDU di Oncologia AOU Maggiore della Carità di Novara.

Pervenuto il 19 novembre 2018.

**Riassunto.** Nella gestione del paziente oncologico, le terapie di supporto rivestono un ruolo cruciale. Nei pazienti affetti da carcinoma squamoso della testa-collo localmente avanzato, in particolare, può risultare difficoltosa o completamente impedita la deglutizione, pertanto è necessario ricorrere a vie di somministrazione alternative rispetto a quella orale. L'utilizzo di cerotti a base di granisetron si rivela quindi particolarmente indicato per la gestione di nausea e vomito in questi pazienti, garantendo una migliore qualità di vita e una migliore compliance alla terapia antineoplastica.

**Parole chiave.** Cerotto transdermico, granisetron, nausea, HNSCC.

*Management of nausea and vomiting in cancer patients. Use of transdermal patches containing granisetron in patients affected by head and neck squamous-cell carcinoma.*

**Summary.** In the management of cancer patients, supportive therapies play a crucial role. In patients with HNSCC in particular, swallowing may be difficult or completely prevented, therefore it is necessary to resort to alternative routes of administration instead of the oral one. The use of transdermal patches containing granisetron is thereby particularly indicated for the management of nausea and vomiting in these patients, ensuring a better quality of life and better compliance to the antineoplastic therapy.

**Key words.** Granisetron, HNSCC, nausea, transdermal patches.

### Introduzione

Il trattamento delle neoplasie del distretto cervico-cefalico, data la loro eterogeneità, richiede un'attenta considerazione della sede di malattia, dello stadio, dell'outcome funzionale, della morbilità associata al trattamento, oltre che del performance status, delle comorbilità e della volontà del paziente.

Soggetti affetti da malattia localmente avanzata recidivata inoperabile o metastatica sono tipicamente trattati in prima linea con un approccio chemioterapico<sup>1</sup>. La terapia medica sistemica in questi pazienti viene scelta in base ai precedenti trattamenti effettuati (interventi chirurgici, radioterapici, radio-chemioterapici, ecc.), al performance status, alle comorbilità e ai fattori prognostici<sup>2</sup>.

Lo studio di fase III EXTREME del 2008 ha per la prima volta dimostrato un aumento della sopravvivenza mediana in pazienti trattati con chemioterapia contenente platino e fluorouracile con l'aggiunta di una target therapy con cetuximab (10,1 mesi) rispetto alla sola chemioterapia (7,4 mesi), un aumento della PFS e della percentuale di risposte obiettive<sup>3</sup>.

La terapia di supporto nelle neoplasie del distretto cervico-cefalico gioca un ruolo fondamentale; pertanto è auspicabile che venga considerata già prima dell'inizio del trattamento. In considerazione delle terapie effettuate in questi pazienti, come sopra

esposto, è basilare considerare l'effetto emetogeno di queste ultime e pertanto associare al trattamento attivo terapie di supporto che garantiscano una buona compliance e aderenza del paziente alla terapia.

Inoltre, è fondamentale effettuare una valutazione nutrizionistica per identificare i pazienti che necessitano di terapia enterale tramite PEG o parenterale, oltre a una valutazione di un logopedista in caso di disfagia o complicanze quali *ab ingestis*, aspirazione, ecc.

La formulazione transdermica di granisetron garantisce un efficace e ben tollerato controllo della nausea indotta da chemioterapia, in particolare da terapie moderatamente e altamente emetogene che si protraggono per più giorni. Questa via di somministrazione rappresenta un'ottima alternativa alla via orale<sup>4</sup>.

A oggi, in Europa, l'utilizzo di cerotti a base di granisetron è indicato negli adulti per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia moderatamente o altamente emetogena, per una durata prevista di 3-5 giorni consecutivi, dove la somministrazione di antiemetici per via orale sia complicata da fattori che rendono difficoltosa la deglutizione<sup>5</sup>.

### Caso clinico

Il signor A.G., paziente maschio di anni 60, conseguentemente al riscontro di una neoformazione localizzata sul palato molle, effettua in data 25/10/2016

una biopsia incisionale con la quale si pone diagnosi istologica di carcinoma squamocellulare invasivo mediamente differenziato (G2) dell'orofaringe P16 negativo.

L'esame TC Total Body con mdc eseguito il 28 dello stesso mese evidenzia la presenza di tessuto patologico con intensa impregnazione di mezzo di contrasto sul versante sinistro di rino e orofaringe con invasione dei muscoli pterigoidei e dello spazio masticatorio omolaterali. Il tessuto patologico giunge anche nel seno mascellare sinistro, erodendone il muro supero-posteriore e impegnando la fossa pterigopalatina. La lesione neoplastica infiltra inoltre la sottomucosa e, attraverso il coinvolgimento del velo palatino, si estende da ambo i lati a invadere l'orofaringe: la regione della base linguale di sinistra appare infiltrata. Bilateralmente si apprezzano linfonodi ingranditi all'angolo mandibolare e in sede sottomandibolare, dove a sinistra si apprezza il linfonodo di maggiori dimensioni (18 x 12 mm).

Vengono inoltre eseguite una RMN del massiccio facciale con mdc e una PET collo, torace, addome, pelvi e scheletro che riconfermano l'esteso interessamento di malattia già evidenziato al precedente esame TC. Viene così classificata la malattia come stadio cT4N2c. A seguito di discussione collegiale e multidisciplinare, in considerazione dell'estensione di malattia e delle ottime condizioni del paziente (ECOG 0), viene posta indicazione per trattamento radio-chemioterapico esclusivo.

Il 30/11/2016 il paziente viene sottoposto a ecocardiografia dalla quale risulta una frazione di eiezione del 45% ed è presente acinesia del setto e dell'apice settale per pregressa necrosi. Conseguentemente al riscontro di tali reperti, viene ricoverato presso la Cardiologia 2 dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara per la sospetta pregressa necrosi miocardica asintomatica. Nel corso del ricovero esegue una rivascolarizzazione con angioplastica e posizionamento di BMS senza complicanze, non sono evidenti alterazioni elettrocardiografiche, non si ha dismissione enzimatica e il paziente è asintomatico. Viene inoltre posizionata PEG e avviata nutrizione enterale non esclusiva a causa della difficoltà del paziente ad alimentarsi autonomamente.

Successivamente, viene eseguita una consulenza cardiologica la quale non controindica il trattamento chemioterapico con derivati del platino.

Viene pertanto eseguito un trattamento radio-terapico con tecnica VMAT/IGRT ConeBeam dal 16/12/2016 al 06/02/2017 con dose totale 70 Gy sul T, 60 Gy sul N+ e 54 Gy sul N0. Contestualmente, dal 27/12/2016 al 02/02/2017 il paziente è anche sottoposto a chemioterapia a scopo radiosensibilizzante con cisplatino settimanale alla dose di 40 mg/mq.

Al seguente controllo strumentale effettuato in data 18/04/2017 con esame TC del massiccio facciale e collo con mdc si evidenzia una modesta riduzione del noto tessuto patologico oro-ipofaringeo; permane tuttavia la lesione coinvolgente lo spazio parafaringeo e masticatorio sinistro

con invasione della fossa pterigo-palatina estesa al seno mascellare omolaterale la cui parete appare erosa. Si apprezza inoltre una netta regressione delle linfadenopatie precedentemente segnalate. Viene inoltre eseguita una visita otorinolaringoiatrica dalla quale risulta che la lesione interessa diffusamente il velo molle sinistro e la parete laterale sinistra dell'orofaringe; è ridotto l'interessamento controlaterale. La mobilità è però conservata, con modesto eritema aritenoidico e seni piriformi liberi.

Il 15/06/2017 il paziente si reca a visita RT di controllo lamentando algie riflesse all'orecchio sinistro e trisma serrato per il quale si alimenta esclusivamente tramite PEG; i colleghi radioterapisti attestano le discrete condizioni generali del paziente, con un performance status KPS di 70, e un trisma serrato, eloquio difficoltoso, ipoacusia a sinistra con associata otalgia. Si prescrive per il dolore morfina IR 16 gtt x 3 volte/die. In considerazione del residuo di malattia dopo il trattamento radio-chemioterapico, delle non indicazioni chirurgiche e del performance status del paziente viene programmata visita oncologica.

Il paziente si reca così il 19/06/2017 a valutazione oncologica e, dopo posizionamento di CVC tipo Porth-A-Cath ed ecocardio (FE 48%), avvia chemioterapia di I linea secondo schema Al Sarraf contenente carboplatino + cetuximab per 6 cicli totali. In associazione con la prima somministrazione si inizia trattamento con cerotto transdermico contenente granisetron per la gestione della nausea correlata alla terapia; inoltre si prescrive metoclopramide tramite PEG al bisogno. Per la gestione del dolore si prescrivono ossicodone + naloxone 10 mg b.i.d. e morfina IR 12 gtt ripetibile ogni 4 ore al bisogno.

Dopo 3 cicli di chemioterapia il paziente riferisce un miglioramento del trisma con parziale ripresa dell'alimentazione per os, riduzione del dolore riferito e ottimo controllo della nausea con l'utilizzo del cerotto.

Contestualmente, il controllo TC collo, massiccio facciale e torace con mdc del 14/09/2017 riscontra nei confronti del precedente esame di aprile 2017 una netta riduzione di estensione del tessuto patologico localizzato in sede oro-parafaringea e dell'interessamento dello spazio masticatorio.

Conclusi i 6 cicli di chemioterapia, il paziente si presenta a visita di controllo in condizioni generali migliorate, ECOG 0, NRS0, non riferisce nausea e non lamenta sintomi di nuova insorgenza; si avvia pertanto un trattamento con cetuximab di mantenimento 500 mg/mq q 14 e si sospende terapia antalgica con ossicodone + naloxone e morfina IR.

Ai successivi controlli strumentali effettuati a gennaio, maggio e settembre 2018 si attesta un quadro di stabilità di malattia per cui, alla luce del beneficio clinico, della buona tollerabilità del trattamento e delle buone condizioni generali del paziente, si prosegue trattamento con cetuximab di mantenimento.

All'ultimo controllo effettuato il 09/11/2018 il paziente si presenta in condizioni generali stazionarie, ECOG 0, non riferisce dolore, nausea, né comparsa di nuovi sintomi. Ha avuto un incremento ponderale

di 3 kg in 60 gg, permane parziale nutrizione tramite PEG. Effettua in questa data la 25<sup>a</sup> somministrazione di cetuximab di mantenimento.

---

## Conclusioni

Il caso esposto dimostra il ruolo cruciale svolto dalle terapie di supporto, in particolare antiemetiche e antalgiche, al fine di garantire un'ottimale aderenza e tolleranza alla terapia da parte del paziente senza rimandi, sospensioni o riduzione di dose

Nel caso di pazienti con difficoltà alla deglutizione affetti da neoplasie del distretto cervico-cefalico in particolare con interessamento faringeo, risulta indicato l'utilizzo come antiemetico del cerotto transdermico a base di granisetron. Il cerotto viene applicato 24 ore prima dell'inizio della chemioterapia garantendo una corretta copertura dai sintomi fino a una durata complessiva di 7 giorni a seconda dello schema chemioterapico<sup>5</sup>.

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

*Conflitto di interessi:* A.P.S. percepisce diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico; gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

---

## Bibliografia

1. Brockstein BE, Stenson KM, Song S. Overview of treatment for head and neck cancer. Waltham: UpToDate, 2018.
2. Brockstein BE, Vokes EE. Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer. Waltham: UpToDate, 2013.
3. Linee guida AIOM. Tumori testa collo. 2016.
4. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, Howell JD, Grunberg SM; Sancuso Study Group. 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: 1609-17.
5. EMA. Product-information. <https://bit.ly/2DLSwgz>