



## CARCINOMA POLMONARE NON SQUAMOCELLULARE: TRATTAMENTO CON CARBOPLATINO + PACLITAXEL + BEVACIZUMAB

Versione N°0 del 01.01.2011

### INDICAZIONE

Trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule NON SQUAMOSO metastatico o in stadio IIIB assimilabile al IV in I linea

### FORMULAZIONE DISPONIBILE

CARBOPLATINO (Paraplatin®) → fl da 50 mg, 150 mg  
PACLITAXEL (Taxol®) → fl da 30 mg, 100 mg  
BEVACIZUMAB (Avastin®) → fL da 100 mg, 400 mg

### SCHEMA POSOLOGICO

<i>Farmaco</i>	<i>Dose</i>	<i>Somministrazione</i>	<i>Giorno</i>	<i>Riciclo</i>
CARBOPLATINO	AUC 6	ev	die 1	21 giorni
PACLITAXEL	200 mg/m <sup>2</sup>	ev	die 1	21 giorni
BEVACIZUMAB*	15 mg/Kg	ev	die 1	21 giorni

La chemioterapia va somministrata per un massimo di 6 cicli.

\*Il Bevacizumab va somministrato in concomitanza con la chemioterapia e proseguito **fino a progressione di malattia**.

### PREMEDICAZIONE

- Prednisone (Deltacortene F) 25 mg 1 cp 12 h prima della terapia.
- Antagonista della serotonina (Aloxi, Navoban, Zofran) + desametasone 8 mg ev.
- Anti-istaminico di seconda generazione 1 fiala i.m. (es. Trimeton)

### SOMMINISTRAZIONE

**CARBOPLATINO** viene diluito in 250 ml di soluzione fisiologica in infusione e.v. di 45 minuti al 1° giorno di trattamento, ogni 21 giorni.

**PACLITAXEL** viene diluito in 1000 ml di soluzione glucosata 5% e somministrato in infusione ev in 180 minuti al 1° giorno di trattamento, ogni 21 giorni.

**BEVACIZUMAB** viene diluito in 100 ml di soluzione fisiologica in infusione di 90-60-30 min con aumento quindi della velocità infusiva se non si manifestano reazioni avverse rilevanti nelle 3 somministrazioni successive,

### PAZIENTI CANDIDATI

Sono candidati i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- ⇒ età ≤ 70 anni
- ⇒ performance status ≤ 2 (scala ECOG)
- ⇒ bilirubina ≤ 2 mg/dl, transaminasi ≤ 2.5 x ULN (in caso di metastasi epatiche ≤ 5 x ULN)
- ⇒ globuli bianchi ≥ 4000/mm<sup>3</sup>
- ⇒ piastrine ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>
- ⇒ neutrofili ≥ 1500/mm<sup>3</sup>
- ⇒ adeguata funzionalità renale (creatininemia < 1.5 mg/dl, clearance creatinina ≥ 60 ml/min calcolata secondo la formula di Cockcroft and Gault)-
- ⇒ urine dipstick < 2+. Se dip stick è >2+ bisogna dosare la proteinuria delle 24 ore che deve essere ≤ 1g nelle 24 ore
- ⇒ INR ≤ 1.5 e PTT ≤ 1.5 x ULN entro 7 giorni dall'inizio della terapia



**PAZIENTI ESCLUSI** Vanno esclusi i pazienti con:

- carcinoma squamocellulare
- metastasi cerebrali
- emorragie polmonari/ emottisi di recente insorgenza (> 2,5 ml di sangue rosso vivo)
- invasione/vicinanza ai grossi vasi da parte del tumore
- ipertensione non adeguatamente controllata

**FATTORI DI RISCHIO PER FENOMENI EMORRAGICI:**

- terapia concomitante con acido acetilsalicilico >325 mg /die, ticlopidina, anticoagulanti (coumadin o warfarin) e seleparina a dosaggio terapeutico.
- localizzazione centrale del tumore e cavitazione della neoplasia prima o durante la terapia.

**ESAMI RICHIESTI DURANTE IL TRATTAMENTO**

- Emocromo con formula e conta piastrinica prima di ogni somministrazione.
- Esami bioumorali (transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina, azotemia, creatininemia, uricemia, glicemia, elettroliti) ad ogni ciclo.
- Parametri vitali (frequenza cardiaca e pressione arteriosa) nei giorni di trattamento.
- Esame urine completo + dipstick urine prima di ogni somministrazione

**MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE DI AVASTIN®**

- **1ª somministrazione**

AVASTIN® viene somministrato dopo 1 ora dalla chemioterapia in infusione endovenosa di 90 minuti. Non è prevista alcuna premedicazione

- **Somministrazioni successive**

Se la prima infusione è stata ben tollerata la dose successiva potrà essere ridotta a 60 minuti. Se l'infusione di 60 minuti è ben tollerata, le successive somministrazioni andranno ridotte a 30 minuti.

**AVVERTENZE ED EFFETTI COLLATERALI DI MAGGIOR RILIEVO**

**TOSSICITA' DA BEVACIZUMAB:** emorragia anche di grado 4, ipertensione, proteinuria, perforazione gastrointestinale, fistolizzazione, aumento di incidenza di neutropenia, tromboembolismo arterioso e venoso, ritardo della cicatrizzazione, scompenso cardiaco.

- Avastin non va somministrato entro 28 giorni da un chirurgia definita maggiore, va sospeso 6-8 settimane prima di un intervento chirurgico elettivo
- **Va interrotto temporaneamente** in pazienti che sviluppano una moderata/severa proteinuria e ipertensione non controllata da terapia medica. In caso di ipertensione di grado 3 i pazienti possono ricevere ACE inibitori, beta bloccanti, diuretici, e calcio antagonisti
- **Va sospeso definitivamente** in pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale, deiscenza di anastomosi, sanguinamenti, sindrome nefrosiche e crisi ipertensive.

**TOSSICITA' EMATOLOGICA DA CHEMIOTERAPICI DI GRADO 3-4:** Anemia (13%), Neutropenia (57%), Trombocitopenia (10%).

**TOSSICITA' NON EMATOLOGICA DA CHEMIOTERAPICI DI GRADO 3-4:** Nausea (7%), vomito (4%), neuropatia sensitiva (13%), fatigue (8%), iponatremia (3%).

Più raramente ipersensibilità (arrossamento della cute, ipotensione, dispnea con broncospasmo e bradicardia), nefrotossicità dose dipendente, ototossicità, neuropatia periferica, epatite colestatica, diarrea.



**RIDUZIONE DI DOSAGGIO IN CASO DI MIELOTOSSICITA'**

<i>Neutrofili (<math>\times 10^9/L</math>)</i>		<i>Piastrine (<math>\times 10^9/L</math>)</i>	<i>Provvedimenti</i>
$\geq 1.5$	e	$\geq 100$	Prosegue con dosi piene
$< 1.5$	o	$< 100$	Rinvio di 7 giorni

- Se dopo 7 giorni di rinvio persiste un quadro di mielodepressione, applicare le seguenti riduzioni di dosaggio:

<i>Neutrofili (<math>\times 10^9/L</math>)</i>		<i>Piastrine (<math>\times 10^9/L</math>)</i>	<i>Percentuale della dose</i>
$< 1.5$ a $\geq 1.0$	o	$< 100$ a $\geq 75$	75
$< 1,0$ a $\geq 0.5$	o	$< 75$ a $\geq 50$	50
$< 0.5$	o	$< 50$	Omissione della dose

**Bibliografia:**

- 1) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel- Carboplatin alone or with bevacizumab for non small cell lung cancer. N Eng J Med ; 355:2542 -50, 2006
- 2) Thomas P, Castelnau O, Paillot D et al. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in metastatic small-cell lung cancer: a Groupe francais de Pneumo-Cancerologic study. JCO, 19(5):1320-25, 2001
- 3) Kelly K, Crowley J, Bunn PA et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Onmcology Group Trial. JCO, 19: 3210-18, 2001.
- 4) De Candis D, Stani SC, Bidoli P, Bedini VA, Potepan P, Navarria P, Aglione S and Bajetta E. Induction chemotherapy with carboplatin/paclitaxel followed by surgery or standard radiotherapy and concurrent daily low-dose cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Am J Clin Oncol, 23:265-69, 2003.