



CARCINOMA POLMONARE NON SQUAMOCELLULARE (M+) : TRATTAMENTO CON CISPLATINO + GEMCITABINA + 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 prima linea.

FORMULAZIONE DISPONIBILE

CISPLATINO (Platinex®, Platamine®) → fl da 10 mg, 50 mg, 100 mg
GEMCITABINA (Gemzar®) → fl da 200 mg, 1g
BEVACIZUMAB (Avastin®) → fl da 100 mg, 400 mg

SCHEMA POSOLOGICO

Farmaco	Dose	Somministrazione	Giorno	Riciclo
CISPLATINO	75-80 mg/m ²	ev	1	21 giorni
GEMCITABINA	1250 mg/m ²	ev	1, 8	21 giorni
BEVACIZUMAB*	7,5 mg/Kg	ev	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

Antagonista della serotonina (es. Navoban, Zofran, Aloxi) + desametasone 16 mg.

SOMMINISTRAZIONE

CISPLATINO viene diluito in 500 ml di soluzione glucosata 5% in infusione e.v. di 6 minuti al 1° giorno di trattamento, ogni 21 giorni.

GEMCITABINA viene diluita in 250 ml di soluzione fisiologica in infusione ev in 30 minuti al 1° e all' 8° giorno di trattamento, ogni 21 giorni.

La somministrazione di Cisplatino deve essere preceduta da 1000 ml di soluzione fisiologica con 20 mEq di KCl e 15 mEq di MgSO₄ e seguita da 1500 ml di soluzione fisiologica con 15 mEq MgSO₄. Non deve essere superata la velocità di infusione di 500 ml/ora. Monitorare la diuresi. Se durante la somministrazione dei farmaci si verificasse contrazione della diuresi (< 400 ml dopo le prime 4 ore): 1 fiala Lasix e.v.

BEVACIZUMAB viene diluito in 100 ml di soluzione fisiologica in infusione di 90-60-30 minuti con aumento 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 ≤ 1 (scala ECOG)
- ⇒ bilirubina ≤ 2 mg/dl, transaminasi ≤ 2.5 x ULN (in caso di metastasi epatiche ≤ 5 x ULN)
- ⇒ globuli bianchi ≥ 4000/mm³
- ⇒ piastrine ≥ 100.000/mm³
- ⇒ neutrofilii ≥ 1500/mm³
- ⇒ adeguata funzionalità renale (creatininemia < 1.5 mg/dl, clearance creatinina ≥ 60 ml/min calcolata secondo la formula di Cockcroft and Gault)-
- ⇒ urine dip stick < 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 da terapia farmacologica.

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 biochimici (transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina, azotemia, creatinemia, 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 fino al 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'operazione chirurgica maggiore, va sospeso diverse settimane prima 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 (7%), neutropenia (32-48%), trombocitopenia (4-52%).

TOSSICITA' NON EMATOLOGICA DA CHEMIOTERAPICI DI GRADO 3-4: Vomito (13%), diarrea (< 1%), epatica (3%), alopecia (6%), fatigue (9%), anoressia (7%).

Più raramente nefrotossicità dose dipendente, ototossicità, neuropatia periferica, neurite ottica, parestesie, rialzo transitorio delle transaminasi, edemi periferici.

RIDUZIONE DI DOSAGGIO FARMACI IN CASO DI MIELOTOSSICITA'



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

BIBLIOGRAFIA

Modificato da:

- 1) Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P et al. Randomized, double blind multicenter phase III study of bevacizumab in combination with Cisplatin-gemcitabine in chemotherapy naive patients with advanced or recurrent non-small-cell lung cancer. JCO, 25:LBA7514, 2007
- 2) Crinò L, Scagliotti G, Marangolo M et al. Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. JCO, 15(1):297-303, 1997
- 3) Vokes EE, Herndon JE, Craford J et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. JCO, 20:4191-98, 2002.
- 4) Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. JCO, 21:3025-34, 2003.
- 5) Cerebelli A, Gridelli C, De Marinis et al Prolonged gemcitabine infusion in advanced non small cell lung carcinoma. Cancer 2003; 15: 337-343.