Antitumoral regim - Bröstcancer RegimID: NRB-9530

Pembrolizumab var 6:e vecka-EC 90 DD (Pembrolizumab 6:e vecka-Cyklofosfamid-Epirubicin Dostät)

Diagnoskod: C50

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Pembrolizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	4 mg/kg	kroppsvikt	400 mg	
2. Cyklofosfamid-monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	600 mg/m^2	kroppsyta		
3. Epirubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	90 mg/m^2	kroppsyta		1000 mg/m^2
4. Pegfilgrastim	Subkutan injektion			6 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Pembrolizumab Intravenös infusion 4 mg/kg	x1																				
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m^2	x1														x1						
3. Epirubicin Intravenös infusion 90 mg/m^2	x1														x1						
4. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg		x1														x1					

Dag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
1. Pembrolizumab Intravenös infusion 4 mg/kg																					
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m^2								x1													
3. Epirubicin Intravenös infusion 90 mg/m^2								x1													
4. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg									x1												

Dag	43	44
1. Pembrolizumab Intravenös infusion 4 mg/kg	x1	
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 600 mg/m^2	x1	
3. Epirubicin Intravenös infusion 90 mg/m^2	x1	
4. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg		x1

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
För behandling av lokalt avancerad eller tidigt stadie av trippelnegativ bröstcancer hos vuxna med hög risk för recidiv.

Efter dag 43 (2:a behandling med Pembrolizumab och 4:e behandling med EC90) fortsätter behandling med enbart Pembrolizumab var 6:e vecka.

Alternativ dosering för Pembrolizumab är 400 mg standarddos var 6:e vecka.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, clearance (Cystatin C, Iohexol-, kreatininclearance eller motsvarande)

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Villkor och kontroller för administration
Pembrolizumab:

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Sköterskekontakt en vecka efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

Använd inbyggt eller monterat filter (porstorlek 0,2 -0,5 mikrometer).

Epirubicin:

Starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Anvisningar för ordination
Pembrolizumab:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Dessa kontroller ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling.

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se stöddokument (Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare).

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

LPK >2,5, neutrofila >1,0, TPK >100 för start av cytostatika.

Pegfilgrastim: Får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi. Kan bytas mot Filgrastim < 70 kg 30 ME, > 70 kg 48 ME dag 4-11, 18-25, 32-39 efter cytostatikabehandling.

Epirubicin: max ackumulerad dos 1000 mg/m2.

Dosjustering rekommendation
Pembrolizumab dosjusteras inte, uppehåll vid toxicitet.

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/steg-6-1-dag/

Övrig information
Epirubicin kan färga urinen röd.

Biverkningar

Pembrolizumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt		
Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.		
Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap
Infusionsrelaterad reaktion förekommer.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Anemi, neutropeni och trombocytopeni förekommer, oftast grad 1-2, kan dock nå grad 3 - 4.		
Andningsvägar		Kortikosteroid
Andnöd och hosta vanligt. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Gastrointestinal påverkan		Kortikosteroid
Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärtor och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	Kortikosteroid
Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	Kortikosteroid
Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.		

Fortsättning på nästa sida

Pembrolizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Endokrinologi	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid

Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.

Hudtoxicitet — Biverkningskontroll

Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer.

Svåra hudbiverkningar har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling.

CNS påverkan — Biverkningskontroll

Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.

Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.

Smärta

Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.

Perifera ödem

Perifera ödem vanligt.

Övrigt

Trötthet / fatigue vanligt. Feber.

Hjärttoxicitet — EKG

Myokardit fallrapporter.

Extravasering

Grön

Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Cyklofosfamidmonohydrat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Cystit	Monitorering	Hydrering Mesna

Hemorragisk cystit förekommer, kan bli allvarlig. Dosberoende. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram eller behandlingsprotokoll. Enligt ASCO ges Mesna endast vid högdos cyklofosfamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m2. Barn har angett doser över 1 g/m2 som behov av Mesna profylax.

Hög emetogenicitet	Monitorering	Antiemetika

Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.

Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol

Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.

Hudtoxicitet

Alopeci (håravfall) förekommer.

Fortsättning på nästa sida

Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Interaktionsbenägen substans
Cyklofosfamid aktiveras och metaboliseras via CYP450 systemet.

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter av cyklofosfamid. (Exempel på CYP450-inducerare är: rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört och kortikosteroider.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-hämmare kan minska aktiveringen av cyklofosfamid och därmed minska effekten. (Exempel på CYP450-hämmare är: amiodaron, aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med allopurinol, cimetidin eller hydroklortiazider kan via hämmad nedbrytning eller minskad njurutsöndring ge ökad koncentration av toxiska metaboliter.

Ytterligare ett antal möjliga interaktioner eller farmakodynamiska interaktioner finns angivna, se FASS. Bland annat omnämns risk för ökade toxiska effekter vid kombination med: Antracykliner, cytarabin, trastuzumab (kardiologisk toxicitet), ACE-hämmare, natalizumab, paklitaxel, zidovudin (hematologisk toxicitet), azatioprin (levertoxicitet), amfotericin B (njurtoxicitet), amiodarone, G-CSF, GM-CSF (lungtoxicitet), tamoxifen (tromboemboliska effekter).

Extravasering
Grön
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Epirubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Hjärttoxicitet	Hjärtfunktion	

Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt som följd. Kan uppstå sent i behandlingen eller flera månader efteråt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (trolig additiv toxicitet). Kumulativ dos på 900-1000mg/m2 bör ej överstigas. Utgångsvärde på vänsterkammarfunktion bör finnas.

Slemhinnetoxicitet

Starkt vävnadsretande
Antracykliner **skall** ges via central infart.

Extravasering	Kyla
Röd	
	Dexrazoxan
	DMSO

Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Vid konstaterad extravasering av antracykliner överväg behandling med Dexrazoxan (Savene), se regim Dexrazoxan. Eventuell kylbehandling som startats i väntan på Dexrazoxan skall avslutas minst 15 minuter före Dexrazoxan påbörjas. Om Dexrazoxan helt saknas, eller inte kan startas inom 6 timmar, överväg DMSO behandling, se stöddokument Extravasering.

Pegfilgrastim

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Andningsvägar
Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i förening med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).

Smärta	Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig	

Fortsättning på nästa sida

Pegfilgrastim (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt		
Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.		
Kapillärläckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration.		
Mjältruptur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk		
Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

Referenser

Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer
Peter Schmid, M.D et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer;N Engl J Med 2020; 382:810-821

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910549

Versionsförändringar

Version 1.8
ny patientinfo med immunoblock

Version 1.7
ny antiemetikalänk

Version 1.6
Justerat dag 43 och 44 och kurlängd.

Version 1.5
Justerat dag 43 och 44.

Version 1.4
antiemetika

Version 1.3
Ändring till dosering baserad på kroppsvikt i enlighet med nya rutiner. Maxdos tillagd. Provtagning: ASAT bytt mot ALAT.

Version 1.2
Tog bort dublettrad filgrastim.

Version 1.1
Patientinfo

Version 1.0
Regimen fastställdes