

## Antitumoral regim - Matstrups- och magsäckscancer

Behandlingsavsikt: Adjuvant, Neoadjuvant, Palliativ

RegimID: NRB-5545

### FLOT (Fluorouracil-Kalciumfolinat-Oxaliplatin-Docetaxel pump)

Kurintervall: 14 dagar

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Docetaxel (vattenfri)	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	50 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Oxaliplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	1 tim.	85 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	1 tim.	200 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Fluorouracil Bärbar infusionspump	Intravenös infusion	Ingen spädning	24 tim.	2600 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		

### Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Docetaxel (vattenfri) Intravenös infusion 50 mg/m <sup>2</sup>	x1														
2. Oxaliplatin Intravenös infusion 85 mg/m <sup>2</sup>	x1														
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 200 mg/m <sup>2</sup>	x1														
4. Fluorouracil Bärbar infusionspump Intravenös infusion 2600 mg/m <sup>2</sup>	x1														

Emetogenicitet: Medel

### Anvisningar för regimen

#### Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus inkl kreatinin. Kardiell riskbedömning, överväg EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

Test av DPD-aktivitet rekommenderas för att undvika allvarliga biverkningar av Fluorouracil.

#### Villkor och kontroller för administration

*Docetaxel* - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Kontrollera att patienten tagit sin premedicinering.

*Oxaliplatin* - Akutberedskap för infusionsreaktion (IRR). Risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år). För premedicinering se Anvisningar för ordination.

### Anvisningar för ordination

Blodstatus inkl neutrofila. Neutrofila  $\geq 1,5$  och TPK  $\geq 75$  för behandlingsstart.

Överväg G-CSF som primärprofylax, t ex filgrastim dag 4-8.

*Oxaliplatin* - kontroll av neuropati. Akut neuropati, vid svåra symtom - förläng infusionstiden till 2-6 timmar.

#### Premedicinering:

*Docetaxel*- Premedicinering med kortison: 1 tim före behandling ges tabl/inj Betapred 8 mg.

*Oxaliplatin* - Premedicinering minskar IRR risk och allvarlighetsgrad. Ge 8 mg Betapred (minst 60 min före infusion oxaliplatin), rekommenderad premedicinering inför docetaxel fungerar förebyggande även för oxaliplatin. Tillägg av antihistamin kan övervägas från kur 1 (enl lokal rutin).

*Observera!* IRR risk ökad efter flera kurer oxaliplatin och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år): Fr o m kur 6-7 (ca 3 mån efter oxaliplatinstart) eller vid återintroduktion - ge fortsättningsvis utökad premedicinering inför varje kur: tabl/inj Betapred 16 mg + antihistamin (tabl Desloratadin 5-10 mg / Cetirizin 10 mg).

*Undvik dubbel dos kortison.* Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering och i antiemetikaregim) välj den högsta av de olika doserna.

### Dosjustering rekommendation

Oxaliplatin - Övergående parestesier och köldkänsla: full dos Oxaliplatin.

Kvarstående lätta parestesier: ge 25% lägre Oxaliplatindos.

Parestesier med smärta, högst 7 dagar: ge 25% lägre Oxaliplatindos.

Övergående neurologisk funktionsstörning: ge 50 % lägre Oxaliplatindos.

Kvarstående parestesier med smärta och/eller funktionsstörning: avsluta oxaliplatin

### Antiemetika

Förslag enligt stöddokument: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-5a-1-dag.-palonostetron-betametason-olanzapin> alternativt

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/steg-5b-1-dag/>

Obs! Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering, antiemetikaregim) välj den högsta av de olika doserna.

### Övrig information

Fluorouracil ges via bärbar infusionspump avsedd att ges under 24 timmar, t.ex Baxter Infusor eller Homepump.

Docetaxel - Tablett Betapred löses i lite vatten före intag. Skölj gärna munnen efter intag av Betapred för att minska risken för munsvamp.

## Biverkningar

### Docetaxel (vattenfri)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		Akutberedskap Kortikosteroid
Förbehandling med tablett betametason (Betapred). Akutberedskap. Störst risk vid första och andra infusionen. Vid svår reaktion (svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem) avbryt behandling omedelbart och ge adekvat terapi. Om svår överkänslighetsreaktion en gång bör docetaxel inte ges på nytt.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Neuropati</b>	Biverkningskontroll	
Neuropati vanligt, kan nå grad 3-4, mestadels reversibelt.		
<b>Vätskeretention</b>		Kortikosteroid
Patienter med svår vätskeretention som pleurautgjutning, perikardiell utgjutning och ascites bör övervakas noga.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Utslag, klåda förekommer, svåra symtom mindre vanligt. Nagelpåverkan förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

**Docetaxel (vattenfri) (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Gul</b>		Hyaluronidas
<p>Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).</p> <p>Följ instruktion för kylbehandling, se extravaseringsdokument.</p> <p>Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.</p> <p>Traditionellt har kyla varit den specifika åtgärden vid extravasering av taxaner. Det finns nu uppgifter om att värme skulle kunna vara lika bra, med en teoribildning kring att taxaner är icke-DNA bindande (non-DNA binding agents) och därmed liknar vinkaalkaloider. Uppgifterna är dock vaga. Tills bättre fakta kring detta finns föreslås instruktionen för specifik behandling med kyla.</p>		
<p><b>Interaktionsbenägen substans</b></p> <p>Metabolismen av Docetaxel kan modifieras vid samtidig administrering av medel som inducerar, hämmar eller metaboliseras via CYP3A4.</p> <p>Samtidig administrering av Docetaxel med potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas eller medföra ökad övervakning av biverkningar av Docetaxel då koncentrationen av Docetaxel i blod kan öka till följd av minskad metabolism. (Exempel på potenta CYP3A4-hämmare: ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och vorikonazol.)</p> <p>Samtidig administrering av Docetaxel med netupitant/palonosetron (där netupitant metaboliseras via CYP3A4) har visat att exponeringen för Docetaxel ökar med 37%. I poolade säkerhetsdata från fyra studier av olika storlekar har kombinationen dock hittills ej visat klinisk effekt med ökad toxicitet, enligt dokument från företaget.</p>		

**Oxaliplatin**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Puls Blodtryck	Akutberedskap Kortikosteroid Antihistamin
<p>Omedelbar reaktion, trolig IgE medierad, icke dosrelaterad, oftast inom första timmen av infusion, kan ske vilken kur som helst, (dock finns uppgift median kur 7). Finns rapporter om kardiell kollaps och dödsfall. Övervakning. Vid anafylaxi, avbryt infusion, behandla reaktionen, återinsättning kontraindicerat vid anafylaxi.</p> <p>Vid akut laryngofaryngeal dysestesi ges nästa infusion på upp till 6 timmar, se FASS.</p> <p>Fördröjd reaktion ovanligt, oklar mediering, oftast inom 24 timmar efter infusion (enl FASS upp till dagar), oftast efter många kurer (UptoDate angivet medeltal 17 kurer) inkluderar trombocytopeni, hemolytisk anemi och/eller njurpåverkan/njursvikt.</p> <p>Riskfaktorer hypersensitivitetsreaktion enl UptoDate:</p> <p>Infusionstid (förlängd infusionstid möjligen lägre risk), tidigare oxaliplatin exponering, långt oxaliplatinfritt intervall (dvs ökad risk vid återintroduktion, oklar tidsgräns), högre eosinofil nivå som utgångsvärde, låg dos kortison premedicinering (oklar dosgräns), korsreaktion mellan olika platinasubstanser kan ske, dvs tidigare platinaexponering som riskfaktor.</p>		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Neuropati</b>	Biverkningskontroll	
<p>Akut neurosensorisk manifestation mycket vanlig med övergående parestesi, dysestesi och hypoestesi i extremiteter, ibland med motoriska symtom i tillägg, ofta i samband med exponering för kyla. Ovanlig symtomdel av denna akuta form är faryngylaryngeal dysestesi med obehag i svalget. Eventuellt behov av förlångsammad infusionshastighet, se FASS.</p> <p>Dessutom i relation till kumulativ dos uppträder sensorisk perifer neuropati med stickningar, domningar och smärta. Oftast reversibla, men kan först förvärras flera månader efter utsatt behandling. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur. Eventuellt dosjusteringsbehov, se FASS.</p>		
<b>Extravasering</b>		
<b>Gul</b>		
<p>Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).</p> <p>Uppgifter om rodnad, svullnad, smärta, ibland fördröjd reaktion, uppgifter om 2-3 dagar. Finns enstaka fallrapport om möjlig vävnadsnekros.</p>		

## Kalciumfolinat (vattenfritt)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.	Biverkningskontroll	
<b>Övrigt</b> Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten av folsyraantagonister som Metotrexat. Dvs kalciumfolinat har ingen effekt på nefrotoxicitet till följd av utfällning i njurar av Metotrexat och/eller metaboliter. Kalciumfolinat får inte ges intratekalt.		
<b>Övrigt</b> Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinala symtom och leukopeni, ökad risk hos äldre och de med nedsatt allmäntillstånd. Eventuellt uppehåll i behandling eller reduktion av Fluorouracildos vid symtom på toxicitet, framför allt vid gastrointestinala symtom som diarré och stomatit, se FASS.	Biverkningskontroll	
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Kalciumfolinat kan minska effekt av anti epileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på anti epileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationssvärde av anti epileptiskt läkemedel.		

## Fluorouracil Bärbar infusionspump

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Diarré vanligt.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b> Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.		
<b>Hjärttoxicitet</b> EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda.	EKG	
<b>Övrigt</b> DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läke medelsverket bör patienter testas för DPD brist före behandlingsstart. Vid partiell brist reducerad dos, vid total brist avstå behandling.  Då test inte hittar alla med nedsatt DPD aktivitet ska DPD brist misstänkas oavsett testresultat vid allvarlig toxicitet (slemhinnetoxicitet, hematologisk toxicitet och/eller neurotoxicitet) eller vid anamnes på svår toxicitet på tidigare fluoropyrimidin behandling. Överväg avbrytande av behandling eller kraftigt reducerad dos.		
<b>Extravasering</b> <b>Gul</b> Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering. Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering.		Kyla

## Referenser

### Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil

Schultz A et al. Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil. Läkartidningen 2021;118:21032.

<https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/vardutveckling/2021/08/fordelaktigt-med-genetisk-analys-fore-behandling-med-5-fluorouracil/>

### Al-Batran et al. FLOT4-A10

Al-Batran, Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine; Lancet Oncol 2016;17:1697–708

[www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(16\)30531-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(16)30531-9.pdf)

## Versionsförändringar

### Version 3.12

ny antiemetikalänk

**Version 3.11**

Förtydligande i text premedicinering

**Version 3.10**

Justerat villkorsgräns prover inför behandling och text om EKG

**Version 3.9**

Tillägg IRR risk och premedicinering oxaliplatin, justerat enl rekommendation för docetaxel.

**Version 3.8**

antiemetika

**Version 3.7**

Flödesschema, lagt till rad 3 antiemetika

**Version 3.6**

Tagit bort "pump" i regimnamnet.

**Version 3.5**

Tog bort ikke fungerande länk. Rättat till en befintlig länk.

**Version 3.4**

Villkor för start av regimen - lagt till rekommendation test DPD-aktivitet. Lagt till referens.

**Version 3.3**

Lagt till kommentar om att överväga G-CSF som primärprofylax.

**Version 3.2**

Anvisning för ordination - premedicineringen för Docetaxel har ändrats så att kvällsdosen Betapred har tagits bort.

**Version 3.1**

Patientinfo tillagd

**Version 3.0**

Infusionsvolymen för Oxaliplatin ändrad till 250 mL, tidigare 500 mL.