Antitumoral regim - Matstrups- och magsäckscancer

RegimID: NRB-13737

# Tislelizumab-CAPOX
(Tislelizumab-Kapecitabin-Oxaliplatin)
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

## Läkemedel

| Substans | Administrering | Spädning | Infusionstid | Grunddos/ admtillfälle | Beräkningssätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Tislelizumab | Intravenös infusion | 50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 30 min. | 200 mg | standarddos | | |
| 2. Oxaliplatin | Intravenös infusion | 500 ml Glukos 50 mg/ml infusion | 2 tim. | 130 mg/m$^2$ | kroppsyta | | |
| 3. Kapecitabin | Peroral tablett | | | 1000 mg/m$^2$ | kroppsyta | | |
| 4. Kapecitabin | Peroral tablett | | | 1000 mg/m$^2$ | kroppsyta | | |

## Regimbeskrivning

| Dag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | Ny kur dag 22 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Tislelizumab Intravenös infusion 200 mg | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Oxaliplatin Intravenös infusion 130 mg/m$^2$ | x1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Kapecitabin Peroral tablett 1000 mg/m$^2$ | x1 | | | | | | | | | | | | | | x1 | | | | | | | |
| 4. Kapecitabin Peroral tablett 1000 mg/m$^2$ | | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | x2 | | | | | | | | |

**Emetogenicitet:** Medel

**Behandlingsöversikt**
Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

## Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**
Kardiell riskbedömning (överväg EKG) vid anamnes på hjärtsjukdom.

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

Baslinjeprover:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

**Villkor och kontroller för administration**
Sjuksköterskekontakt efter en vecka första kuren (obs kapecitabin biverkningar), därefter enligt individuell bedömning och lokal rutin. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

*Tislelizumab* och *Oxaliplatin:* Ökad beredskap för infusionsrelaterad reaktion (IRR) inkl. anafylaktisk reaktion. För premedicinering se Anvisningar för ordination nedan.

Den första infusionen tislelizumab vid 200 mg ska administreras under 60 minuter. Om detta tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter.

*Tislelizumab* - Använd ett infusionsset med inbyggt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -1,2 mikrometer, polyetersulfonmembran).

Vid IRR grad 1 - halvera infusionshastigheten av tislelizumab.

Vid IRR grad 2 - pausa tislelizumab infusionen. Återuppta infusion med halverad infusionshastighet om reaktionen gått tillbaka helt eller minskat till grad 1.

Vid IRR grad 3 eller 4 - sätt ut tislelizumab permanent.

*Kapecitabin* - Vid missad dos tas nästa dos enligt ordination, dvs ingen extra dos ska tas.

Kapecitabin Peroral tablett
Dosering i förhållande till måltid: Tas inom en halv timme efter måltid

**Anvisningar för ordination**
Villkor: Neutrofila >/=1,5 och TPK >/=75 inför behandling.

Provtagning

Inför varje behandling tas baslinjeprover:

- Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK.
- Elektrolyter: 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.

*Kapecitabin* - kontroll av hand-fotsyndrom och GI-biverkningar.

*Oxaliplatin* - kontroll av neuropati. Akut neuropati, vid svåra symtom, förläng infusionstiden till 4-6 timmar.

Premedicinering (risk för infusionsrelaterad reaktion, IRR):

*Oxaliplatin* - Premedicinering minskar IRR risk och allvarlighetsgrad. Ge 6-8 mg Betapred ca 60 min före infusion från kur 1, tillägg av antihistamin kan övervägas enl lokal rutin.

Observera! IRR risk ökad efter flera kurer och vid återstart oxaliplatin efter längre uppehåll (månader/år): Fr o m kur 5 (ca 3 mån efter oxaliplatinstart) eller vid återintroduktion - ge fortsättningsvis utökad premedicinering: 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.

*Tislelizumab* -Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol 1g och Desloratadin ges inför kommande behandlingar.

*Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent.* Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/ biverkningar vid checkpointhämmare

**Dosjustering rekommendation**
*Kapecitabin* -gastrointestinala biverkningar och/eller hand-fotsyndrom: se FASS för dosreduktion.

*Oxaliplatin* -övergående parestesier och köldkänsla: ge fulldos 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

Tislelizumab dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS eller RCC stöddokument.

**Antiemetika**
Förslag enligt stöddokument: Dag 1: 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/, Dag 3-15:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-1/

**Övrig information**
*Kapecitabin* - Patienten ska få tydlig information om biverkningar och vikten av att höra av sig för eventuell dosreduktion.

Dygnsdos, dag 2-14, Kapecitabin 2000 mg/m2.

# Biverkningar

## Tislelizumab

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Övrigt** | Biverkningskontroll | |
| Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. | | |
| Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS. | | |
| **Akut infusionsreaktion/anafylaxi** | Puls<br>Blodtryck | Akutberedskap |
| Infusionsreaktioner har rapporterats inklusive fall av anafylaxi. | | |
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. | | |
| **Andningsvägar** | Biverkningskontroll | Kortikosteroid |
| Hosta vanligt. Pneumoni förekommer. Andnöd förekommer. | | |
| Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. | | |
| **Gastrointestinal påverkan** | Biverkningskontroll | Kortikosteroid |
| Illamående, diarré vanligt. Stomatit förekommer. Immunrelaterad pankreatit och kolit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. | | |
| **Levertoxicitet** | Leverfunktion | Kortikosteroid |
| Förhöjda levervärden vanligt. | | |
| Immunrelaterad hepatit finns rapporterat, inklusiva dödsfall, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. | | |
| **Hudtoxicitet** | Biverkningskontroll | Kortikosteroid |
| Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer. | | |
| Svåra hudbiverkningar (allvarliga kutana biverkningar SCAR) har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) erytema multiforme. Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS. | | |
| **Endokrinologi** | Elektrolyter<br>Tyroidea | Kortikosteroid |
| Immunrelaterade endokrinopatier, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. | | |
| Hypotyreos vanligt, hypertyreos förekommer. Tyreoidit finns rapporterat. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit. | | |
| Hyponatremi och hypokalemi förekommer. | | |

Fortsättning på nästa sida

## Tislelizumab (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hjärttoxicitet** | EKG<br>Hjärtfunktion | Kortikosteroid |

Immunrelaterad myokardit och perikardit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

| | | |
|---|---|---|
| **Njurtoxicitet** | Njurfunktion | Kortikosteroid |

Förhöjt kreatinin förekommer. Immunrealterad nefrit finns raporterat sällsynt, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

| | |
|---|---|
| **CNS påverkan** | Biverkningskontroll |

Immunrelaterad Guilliain-Barrés syndrom finns rapporterat sällsynt. Vid kombination med kemoterapi finns även encefalit och Myastenia Gravis rapporterat sällsynt.

| | |
|---|---|
| **Ögonpåverkan** | Biverkningskontroll |

Uveit finns rapporterat.

**Övrigt**

Led och muskelsmärta förekommer. Myosit och rabdomyolys finns rapporterat.

Trötthet vanligt.

**Extravasering**

**Grön**

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

## Oxaliplatin

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Akut infusionsreaktion/anafylaxi** | Puls<br>Blodtryck | Akutberedskap<br>Kortikosteroid<br>Antihistamin |

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.

Vid akut laryngofaryngeal dysestesi ges nästa infusion på upp till 6 timmar, se FASS.

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.

Riskfaktorer hypersensitivitetsreaktion enl UptoDate:

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.

| | | |
|---|---|---|
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

| | |
|---|---|
| **Neuropati** | Biverkningskontroll |

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.

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.

**Extravasering**

**Gul**

Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Uppgifter om rodnad, svullnad, smärta, ibland fördröjd reaktion, uppgifter om 2-3 dagar. Finns enstaka fallrapport om möjlig vävnadsnekros.

## Kapecitabin

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Hematologisk toxicitet** | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Fortsättning på nästa sida

### Kapecitabin (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Gastrointestinal påverkan** | Biverkningskontroll | Hydrering<br>Loperamid |

Diarré. Biverkningskontroll enligt lokala riktlinjer. Vid kraftiga symptom avbryts behandlingen, överväg övervakning och vid behov ges vätske- och elektrolytersättning.

Vid lindriga till måttliga symptom kan behandling med tablett Loperamid övervägas.

**Slemhinnetoxicitet**
Stomatit.

**Hjärttoxicitet** EKG

Hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock och EKG-förändringar kan uppträda. Försiktighet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom. Nytillkomna hjärtbesvär bör dock alltid utredas, oavsett om tidigare hjärtfrisk. Fatala fall har rapporterats. Normal hjärtutredning utesluter inte hjärttoxicitetshändelse, då Troponin, NT-proBNP och EKG inte är säkert tillförlitliga i bedömning av hjärttoxicitet vid fluoropyrimidinbehandlingar. Se referens basfakta.

**Hudtoxicitet** Biverkningskontroll Mjukgörande hudkräm

Hand- och fotsyndrom. Biverkningskontroll enligt lokala riktlinjer. Se FASS angående åtgärder vid respektive toxicitetsgrad.

**Övrigt**
DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läkemedelsverket 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.

## 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/

## Versionsförändringar

**Version 1.3**
stavfel

**Version 1.2**
ny antienmetikalänk

**Version 1.1**
patientinfo tillagd

**Version 1.0**
Regimen fastställdes.