

BCNU® 注射劑

Carmustine

注射劑 100 mg/vial

專業人員版 | 方麗華藥師撰

常見適應症 (於 1977 年 FDA 核准上市)

➤ 歷史發展故事

Carmustine，也稱為 BCNU (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea)，屬於 nitrosoureas 類化療藥物。其特色是可進入 BBB。

Carmustine 由 Bristol-Myers Squibb 於 20 世紀 60 年代首次開發並推出。它最初被美國食品和藥物管理局 (FDA) 批准用於治療不同類型的癌症，包括腦腫瘤、何杰生淋巴瘤疾病和多發性骨髓瘤。是二戰後時代更廣泛推動癌症治療的一部分，當時開發了許多化療藥物並將其推向市場。

1996 年，一種直接放置到大腦中的製劑 Gliadel 被 FDA 批准作為復發性多形性膠質母細胞瘤手術的輔助藥物。2003 年，FDA 擴大了 Gliadel 晶圓的批准範圍，將其用作新診斷的惡性神經膠質瘤患者除手術和放療之外的初始療法。這種 Carmustine 晶圓形式可以直接、局部治療腦腫瘤。

➤ 常用適應症:

- 中樞神經系統腦部腫瘤
- 原發性造血細胞或骨髓移植調理方案
- 何杰金氏淋巴瘤，復發或難治性，挽救治療
- 蕈樣肉芽腫，早期，局部治療

作用機轉

細胞毒性藥物。可鑲嵌到細胞的 DNA 上，抑制 DNA、RNA 及蛋白質合成，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：高致吐性 (有 90% 的病人會發生嘔吐，取決於劑量)。建議使用止吐藥來預防噁心和嘔吐。Carmustine > 250mg/m²

- 抑制血球生長程度：白血球減少症（常見；發生期間：第5至6週；恢復：1至2週後）、血小板減少症（常見；發生期間：~4週；恢復：1至2週後）。在重覆療程之前，血小板計數應 $>100,000/\text{mm}^3$ ，ANC $>1,000/\text{mm}^3$ ，白血球 $>4,000/\text{mm}^3$ 。重覆療程的頻率不應短於每 6 週一次。

➤ 注意事項及常見副作用

1. 心血管系統：胸痛、潮紅（快速輸注）、動脈閉塞性疾病、心律過速。
2. 皮膚系統：掉髮、皮膚燒灼感、色素沉著過度
3. 代謝及內分泌系統：低鉀血症 (74%)、低磷血症 (49%)、抗利尿不當症候群
4. 胃腸系統：厭食、腹瀉、噁心、嘔吐。
5. 中樞神經系統：腦部疾病、頭痛、癲癇發作。
6. 肝臟系統：血清鹼性磷酸酶(ALP)升高、血清膽紅素升高、血清轉氨酶升高肝功能(GOT/GPT)指數升高。停藥後可恢復。
7. 腎臟系統：血中尿素氮增加、腎萎縮、腎功能衰竭
8. 泌尿生殖系統：男性女乳症
9. 呼吸系統：間質性肺疾病、肺炎、肺纖維化（治療後 17 年內發生）、肺部浸潤
10. 其他系統：續發性白血病、貧血、骨髓發育不良。
11. 眼睛系統：視力模糊、結膜水腫、結膜出血、眼科體徵和症狀（立體深度認知喪失）、結膜充血（快速輸注）。
12. 局部：注射部位灼熱感，注射部位紅斑，注射部位疼痛，注射部位腫脹，注射部位組織壞死。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全調整：成人

- CrCl 46 to 60 mL/minute: 將劑量減少至常用劑量的 80%
 - CrCl 31 to 45 mL/minute: 將劑量減少至常用劑量的 75%
 - CrCl ≤30 mL/minute: 不建議使用，考慮換藥。
 - 血液透析: 不建議使用。
 - Wafer implant: 無提供調整建議資料。
- 肝功能不全調整
- 輕度或中度損傷：無需調整劑量。
 - 嚴重損傷：不建議使用。
 - Wafer implant: 無提供調整建議資料。
- 肥胖調整：成人。
- 美國臨床腫瘤學會：BMI ≥ 30 kg/m² 的成人癌症病人適合全身治療劑量的指南（注：不包括造血細胞移植劑量）：利用 BSA 或基於體重的劑量；副作用處理與 BMI <30 kg/m² 病人相同；如果由於藥物副作用毒性而降低劑量，如果潛在因素（例如，肝臟或腎損傷）得到充分解決，並且體能狀態顯著改善，下周期可以重回原先 protocol 建議劑量。ASCO [Griggs 2021]）。
- 美國血液和骨髓移植協會關於肥胖化療劑量的實行指引：利用實際體重 BSA 計算 carmustine 劑量，用於體重≤理想體重 (IBW) 120% 的成年病人的造血細胞移植預調節方案。對於體重 >120% IBW 的病人，利用 ABW25 體重計算劑量。ABW25：調整後體重 (公斤) = 理想體重 (公斤) + 0.25【實際體重 (公斤) - 理想體重 (公斤)】。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity) 血液學毒性。骨髓抑制：Carmustine 靜脈注射會引起骨髓抑制，主要表現為血小板減少（可能導致出血）和白血球減少（可能引起感染）。血液毒性是劑量限制的，可能嚴重，通常是延遲和累積的；血小板減少症通常比白血球減少症更嚴重。
- 一般而言，骨髓抑制通常在給藥後的 4 至 6 週內發生；血小板減少症在約 4 週後出現，並持續 1 至 2 週；白血球減少症在 5 至 6 週後出現，並持續 1 至 2 週。貧血可能發生（比白血球減少或血小板減少較不常見且較輕微）。

副作用	處理
WBC $\geq 3,000/mm^3$ 且血小板 $\geq 75,000/mm^3$	給予 100% carmustine 劑量。
WBC 為 2,000 至 2,999/mm ³ 或血小板為 25,000 至 74,999/mm ³	將劑量減少至常用 Carmustine 劑量的 70%。
WBC $< 2,000/mm^3$ 或血小板 $< 25,000/mm^3$	將劑量減少至 Carmustine 常用劑量的 50%。

- 輸液部位反應：快速輸液會導致皮膚潮紅和結膜發紅（發生時間： < 2 小時；持續時間約為 4 小時）。密切監測輸液部位是否有滲出或注射部位反應包括腫脹、疼痛、紅斑和壞死。避免外滲。
- 肺毒性 (Lung toxicity)：已報告有肺間質纖維化和肺炎，肺毒性與劑量或治療時間長短無關。出現肺毒性症狀 (咳嗽、發燒、囉音、呼吸困難、呼吸窘迫、缺氧)，就應停藥。肺間質纖維化只要停藥，投與類固醇有些可獲得改善。但肺部併發症也可能進展，造成死亡。靜脈注射 Carmustine 與劑量相關的肺毒性有關；接受累積劑量超過 $1,400\text{ mg/m}^2$ 的患者風險顯著增加。肺纖維化的延遲發生可能在治療後數年內出現（可能致命），尤其是在兒童中。

副作用	處理
肺毒性：肺間質纖維化和肺炎 (體徵/症狀或 carbon monoxide diffusing capacity 降低)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 應立即停藥。根據症狀的嚴重程度，在等待診斷結果時，通常需要給予經驗性抗生素治療。 ■ 經驗性劑量使用：Prednisone-equivalent doses (0.5 to 2 mg/kg/day)
間質性肺炎	永久停藥。
<ul style="list-style-type: none"> ■ 雖然肺毒性通常發生在長期治療的患者身上，但已有報告指出在累積劑量低於 $1,400\text{ mg/m}^2$ 的情況下出現肺纖維化。低劑量下的間質纖維化也有發生（罕見）。除了高累積劑量外，其他導致肺毒性的風險因素還包括肺部疾病史以及基礎預測強制肺活量 (FVC) 或一氧化碳擴散能力 (DLCO) $< 70\%$。 	

- 治療後，兒童和青少年在 17 歲以內出現肺毒性；這種情況在 1 至 16 歲的患者中治療顱內腫瘤時發生；累積劑量範圍為 770 至 1,800 mg/m²（與頭部放射治療結合使用）。肺毒性的特徵是肺浸潤和/或纖維化，報告顯示 nitrosourea 治療（包括 carmustine）後 9 天至 43 個月內出現肺毒性。

➤ Carmustine wafer：

副作用	處理
顱內高壓（與腦水腫、炎症或切除周圍腦組織壞死有關）	對於難治性病例，可能需要再次手術以去除晶片（或殘留物）。

藥物交互作用

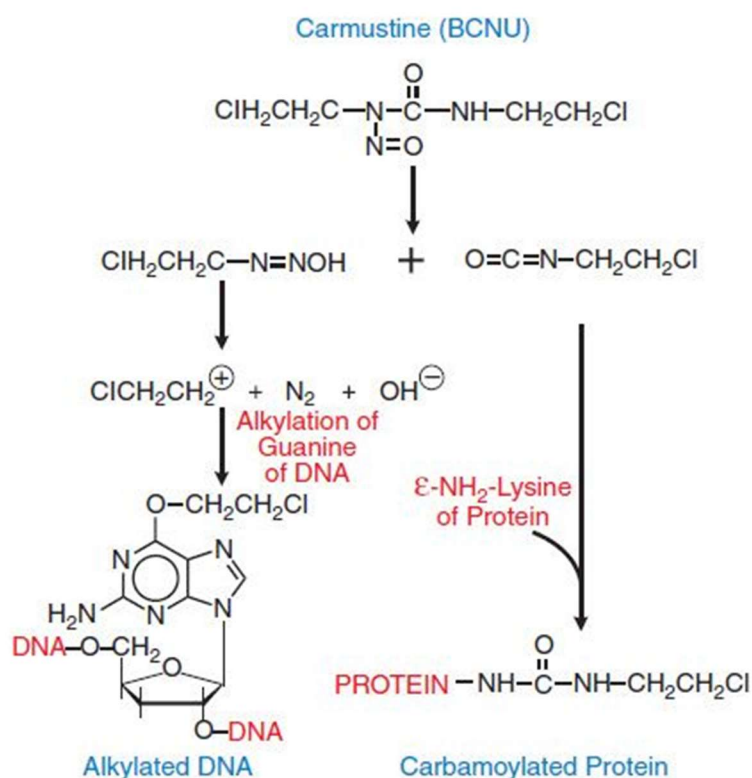
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 每次劑量後至少 6 週每週進行 CBC（血球計數和血小板計數），肺功能測試（FVC，DLCO；基礎值和治療期間頻繁進行），肝功能測試（轉氨酶和膽紅素；治療期間定期進行），腎功能測試（定期進行）。在給藥過程中監測血壓和生命體徵。
- 監測輸注部位是否有可能滲出或注射部位反應。
- 手術後要密切觀察癩癩、神經外科手術傷口癒合以及腦膜炎、中樞神經系統感染和阻塞性腦積水的徵兆/症狀；同時要密切監測與切除周圍腦組織的腦水腫、炎症或壞死相關的顱內高壓情況。
- 在治療開始之前（在有生殖能力的女性中）驗證妊娠狀態。
- 治療前檢驗 B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、B 型肝炎核心抗體（anti-HBc）、B 型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

- DNA Alkylation(烷基化): Carmustine 一種雙功能烷基化劑。它可以將



烷基 (含碳基團) 轉讓給 DNA。當這些基團添加到 DNA 時，它們可能導致構成 DNA 分子的核苷酸基對錯配或者完全斷開 DNA 鏈。這些對 DNA 的變化阻止細胞正確複製其 DNA 和分裂。如其他硝基尿素

(nitrosoureas)，尤其與鳥嘌呤(guanine)的 O6 和 N7 位置反應，鳥嘌呤是 DNA 的四種基礎之一。

- 形成交互鏈(cross-link): 除了簡單的烷基化，Carmustine 還可以導致交鏈 - DNA 中原子之間的鍵。這些交鏈阻止 DNA 被分離以進行合成或轉錄。結果，細胞無法複製其 DNA 或產生需要製造蛋白質的 RNA。這會破壞細胞週期並可能導致細胞死亡。
- 蛋白質的氨基甲酸酯化(Carbamylation): Carmustine 還可以通過稱為氨基甲酸酯化的過程與細胞中的蛋白質發生反應，這可能有助於其毒性效應而可以破壞各種細胞進行反應。

由於 Carmustine 可以影響正常細胞以及癌細胞，這導致該藥物產生一些副作用。Carmustine 對 DNA 的效應並不特定於細胞週期的任何階段，因此它可以作用於正在分裂的細胞和處於靜止狀態的細胞（在 G0 階段）。

Reference : <https://basicmedicalkey.com/cytotoxic-agents/>

藥師小叮嚀

1. 請注意藥物輸注過敏反應。在輸注時和輸注後 24 小時內，如果有潮紅、畏寒、發熱、支氣管痙攣、呼吸困難、喘息、低血壓和/或心跳過快),請馬上告知醫護人員。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，對兩性皆可能造成不孕，但不影響性生活，如有生育計劃，病人可考慮儲存卵子/精子。此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後 6 個月，應採有效避孕措施。
5. 婦女使用注射藥不可以哺乳，如用腦內晶片須等待至停藥 1 週後才可進行哺乳。
6. 此藥因造成血球低下、低血小板可能造成瘀青或低白血球容易感染,盡量避免受傷與生病,並請經常洗手保持好的衛生習慣。遠離感染、感冒或流感的人。
7. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
8. 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
9. 感染：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、排尿疼痛、口腔潰瘍或無法癒合的傷口。
10. 間質性肺炎的症狀為持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
11. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：便秘、胃部不適、嘔吐、味覺改變、口腔刺激或潰瘍、頭痛、疲勞。
12. 臨床監測項目：全血球計數、肝腎功能、電解質、肺功能檢查、輸注反應