

常見適應症 (藥物於 1989 年 FDA 允許上市)

屬白金藥品的第二代，其副作用與第一代的 cisplatin 不同，主要副作用是骨髓抑制。同時也用於治療許多其他類型的癌症。Carboplatin 可取代 Cisplatin 用於腎功能不全或心臟無法承擔過多溶液。因為 carboplatin 可以直接 bolus，不需要 hydration。Carboplatin 於 1989 年被美國食品和藥物管理局 (FDA) 批准為抗癌藥物，Carboplatin 被批准可單獨使用或與其他藥物聯合一起用於治療：與其他化學療法聯合用於晚期卵巢癌的第一線治療。亦可單獨使用對早期化療後復發（復發）的疾病的緩和治療。Carboplatin 與 cisplatin 有相似的適應症。因為二代白金開發目的是取代第一代 cisplatin，避免其相關副作用。

- 乳癌: 乳癌 (術前的輔助性化學治療/輔助治療)、轉移性乳癌
- 婦癌: 復發性/轉移性子宮頸癌、晚期/復發性子宮內膜癌、晚期卵巢癌
- 食道癌和胃癌
- 頭頸癌
- 晚期或轉移性黑色素瘤
- 生殖泌尿癌: 去勢抗性的轉移性前列腺癌、早期睪丸癌 (輔助治療)、晚期膀胱癌、轉移性生殖細胞癌的造血幹細胞移植
- 肺癌: 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、晚期或轉移性胸腺癌
- 血液腫瘤: 復發/難治性何杰金氏症、轉移性神經內分泌腫瘤、復發/難治性非何杰金氏症
- 晚期肛門癌
- 未分化甲狀腺癌
- 原發位置不明癌

作用機轉

細胞毒性藥物。為第二代白金複合物，可鑲嵌到細胞的 DNA 上，影響 DNA 的合成，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐性 (有 65-81% 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：骨髓抑制發生與劑量有正相關且受劑量限制。白血球減少症 (85% ; 3/4級：15-26%)、血小板減少症 (62% ; 3/4級：25-35%)、嗜中性白血球低下 (67% ; 3/4級：16-21%)、貧血 (71-90% ; 3/4級：21%)、出血併發症 (5%)、出血 (5%)。可能發生次發性白血病 (0.1-1%，發生率與累積劑量有關)。若合併放射線治療可能會增加風險。通常白血球會在單一給藥後的 3 週達到最低 (併用其他藥物: 2 週)，之後緩解。

注意事項及常見副作用

- 代謝及內分泌系統：電解質不平衡 (低血鈉 29-47%，低血鎂 29-43%，低血鈣 22-31%，低血鉀 20-28%)
- 胃腸系統：嘔吐 (65-81%)、噁心 (10-15%)、腹痛 (17%)、便秘 (6%)、腹瀉 (6%)、味覺障礙 (1%)、黏膜炎 ($\leq 1\%$)、口腔炎 ($\leq 1\%$)
- 肝臟系統：肝功能指數升高 (ALP 24-37%，AST 15-19%，bilirubin 5%)，停藥可恢復。
- 免疫系統：過敏反應 (2-16%) (包括：皮疹、蕁麻疹、紅斑、搔癢、支氣管痙攣、低血壓)
- 肌肉骨骼系統：虛弱 (11%)
- 中樞神經系統：疼痛 (23%)、耳朵方面副作用：耳鳴或聽覺 (高頻率聽力) 變差 (1.1%)。眼部方面副作用：視覺障礙 (1%)，於停藥數週內恢復周邊神經系統：末梢神經病變 (4-6%，比 cisplatin 輕微)
- 腎臟系統：腎功能指數升高 (降低 CrCl 27%，BUN 14-22%，creatinine 6-10%)，嚴重時可能造成腎衰竭，但機率低。
- 其他系統：感染 (5%)。

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

- 成人的公式劑量： $\text{Total dose (mg)} = \text{Target AUC} \times (\text{GFR} + 25)$ GFR: max 125 mL/min
- 腎功能不全者劑量調整：成人
 - For dosing based on mg/m^2
 - ✓ GFR > 50 mL/minute/1.73 m^2 : 不須調整起始劑量
 - ✓ GFR 10 to 50 mL/minute/1.73 m^2 : Administer 50% 起始劑量
 - ✓ GFR < 10 mL/minute/1.73 m^2 : Administer 25% 起始劑量
 - 血液透析：可以考慮起始劑量為 50% 的常用劑量，使用時機點為非透析日或給予 carboplatin 後的 12-24 小時內。
 - 連續可攜帶式腹膜透析 (CAPD)：用 25% 的起始劑量
 - 連續性腎臟替代療法 (CRRT)：200 mg/m^2
- 肝功能不全調整：無提供劑量調整，請小心使用。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)：
 - 骨髓抑制毒性與 carboplatin 劑量呈正相關。在治療過程中應該經常監測周邊血液計數，而且在毒性發生的情況下也應進行，直到恢復為止。
 - 根據臨床試驗，25% 病人有 $\geq \text{grade 3}$ 的血小板減少症；18% 病人的顆粒性白血球數低於 $1,000/\text{mm}^3$ ；14% 病人有 $\geq \text{grade 3}$ 的白血球減少症。通常白血球會在單一給藥後的 3 週達到最低 (併用其他藥物: 2 週)，之後緩解。在上市後經驗中曾通報發生嗜中性白血球減少症併發燒。在一般情況下，直到白血球、嗜中性白血球和血小板數值已回復正常值為止，才可重複單

— carboplatin 的療程。

- 骨髓毒性在曾接受過治療 (特別是併用 cisplatin) 和/或腎功能不全者比較嚴重。這些病人族群所使用的 carboplatin 起始劑量應視情況減少 (請參閱 2. 劑量調整)
- 貧血常常發生且會累積。Carboplatin 治療過程中經常需要接受支持性輸血，特別是針對接受長期治療的病人。當與其他骨髓抑制藥物或治療併用時，骨髓抑制會更加嚴重。接受 carboplatin 治療的病人曾通報發生溶血性貧血。此事件可能致命。若發生原因不明之溶血，應考慮檢測血清和暫停治療。

副作用	處理
白血球、嗜中性白血球和血小板數值 < 正常值	延遲單藥治療療程直到回復正常值
$50,000/\text{mm}^3 < \text{血小板數量} < 100,000/\text{mm}^3$	不必調整劑量。
血小板數量 $< 50,000/\text{mm}^3$	給予前一次療程劑量的 75%
$500/\text{mm}^3 < \text{ANC} < 2000/\text{mm}^3$	不必調整劑量
$\text{ANC} < 500 /\text{mm}^3$	給予前一次療程劑量的 75%
溶血性貧血	暫停治療並檢測血清

- 耳毒性 (Ototoxicity)：具臨床意義的耳鳴或高頻 ($>4000 \text{ Hz}$) 聽覺受損發生在 1% 的病人。耳毒性在兒童身上可能會更加明顯。低年齡層、較高累積劑量的化療、中樞神經系統腫瘤、腎功能不全以及併用其他耳毒性藥物或 CNS 放射線治療均被認為是危險因子。兒童病人中曾通報遲發型聽力喪失的數個案例。如果檢測出聽力受損，建議對此族群施行長期的聽力測定追蹤 (每年進行聽力測試)，也可更加頻繁地進行檢測。

副作用	處理
耳毒性症狀	■ 長期的聽力測定追蹤 ■ 聽力受損為中重度時，考慮配戴助聽器

- 胃腸道毒性 (GI toxicity)：在先前的臨床試驗中，65% 病人出現嘔吐，其中約有三分之一的情況很嚴重。在先前曾接受治療的病人中可能更容易發生嘔吐，尤其是先前曾接受 cisplatin 治療的病人。可使用止吐劑作為預防用藥，及以延長 carboplatin 給藥時間 (如持續 24 小時輸注，或是連續五天每日給予)，可以減少嘔吐的可能性。

副作用	處理
噁心、嘔吐	■ 建議使用止吐藥進行預防，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。 ■ 延長 carboplatin 給藥時間 (如持續 24 小時輸注，或是連續五天每日給予)

- 神經毒性 (Neurotoxicity)：
- 雖然周邊神經病變 (主要是感覺異常) 不常發生且輕微，但在 65 歲以上和以前接受過 cisplatin 治療的病人中，周邊神經病變的發生率會增加。在接受 carboplatin 作為二線治療的病人中，大約半數病人先前 cisplatin 誘發的神經毒性會變得穩定或改善。
 - 接受 carboplatin 併用化療的病人曾通報可逆性後腦病變症候群 (PRES) 的病例，一種罕見、迅速發展的神經系統疾病，可包括癲癇發作、高血壓、頭痛、意識混亂、失明以及其他視覺和神經系統紊亂，停止治療後則可恢復。
 - 在腎功能不全的病人中使用高於建議劑量的 carboplatin，在罕見情況下曾通報發生視力障礙 (包括失明)。通常在停藥後數週內可恢復。

副作用	處理
可逆性後腦病變症候群	停止治療
視力障礙 (包括失明)	停止治療

➤ 腎毒性 (Renal toxicity) :

副作用	處理
腎毒性	■ carboplatin 給藥時不用給大量液體或強迫利尿，腎功能檢驗結果異常也不常見且輕微。 ■ 與 aminoglycosides 或其他腎毒性藥物一起用時應謹慎。 ■ 使用 carboplatin，多為腎功能不好或心臟無法承擔過多溶液。醫師建議將 cisplatin 換成 carboplatin，因為 carboplatin 可以直接 bolus，不需要 hydration

➤ 肝功能異常(Hepatic function abnormalities) :

副作用	處理
少數接受非常高劑量的 carboplatin (高達單一藥物建議劑量的 5 倍以上) 曾導致肝功能出現嚴重異常	■ 應停藥 ■ 必須定期進行血球以及肝功能檢查

➤ 過敏反應 (Hypersensitivity) : 過敏反應通常發生在給藥時，施打的次數越多，發生的機率就會越高。過敏反應主要包括皮疹、蕁麻疹、紅斑、搔癢、支氣管痙攣、低血壓。應以適當的支持療法進行處置。在先前已接受過含鉑治療的病人中，會增加過敏反應的風險 (包括全身性過敏反應)。

副作用	處理
過敏反應主要包括皮疹、蕁麻疹、紅斑、搔癢、支氣管痙攣、低血壓。	在大多數情況下，這些症狀並不嚴重，減慢輸注速率或中斷輸注，都可緩解。給予 paracetamol、vena 及 steroid 緩解症狀
嚴重超敏反應，包括過敏性休克或呼吸困難。	應立即終止並永久停藥並給予 IM 的 epinephrine (0.3-0.5mg), steroid, vena

➤ 其他毒性：

副作用	處理
電解質不平衡	■ 如果沒有症狀，大都只是偏低，不需給藥治療。 ■ 但是當病人具有其他的危險因子（如同時接受利尿治療）時要考慮低血鈉的 ■ 可能性，補充鈉或限水均可改正此情況。

藥物交互作用

- 具有潛在腎毒性及耳毒性的藥品，如 aminoglycoside 類抗生素或 loop diuretics 可能會加重 carboplatin 的腎毒性及耳毒性作用。
- Cisplatin 會與鋁作用，產生黑色的沉澱，因此投與 carboplatin 不可使用含鋁的針頭、針筒、導管或靜脈注射器。
- 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

- 全套血液檢查（在開始治療前和每次給藥前）
- 監控肝腎功能、電解質（鈣、鎂、鉀和鈉）狀態
- 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。
- 監測耳部功能
- 監測過敏反應
- 監測病人在治療期間及治療後是否出現感染症狀

機轉

Platinum chemotherapeutics can induce a type of cell death that is immunogenic and is independent of DNA-binding effects. Figure A,

classic pathway of platinum-induced cell death. Platinum compounds enter the cell and bind to DNA, leading to activation of DNA repair mechanism and induction of apoptosis. Carboplatin is a second generation platinum compound, with a different and usually improved toxicity profile over that of cisplatin, and similar efficacy (though notably inferior in some trials, and significantly less studied than cisplatin). Its indications are similar to those for cisplatin, and its lack of substantial renal and ototoxicity makes it an attractive option for elderly patients and palliative regimens.

Ref: *Clin Cancer Res.* 2014 Jun 1;20(11):2831-7.

Journal of Molecular and Clinical Medicine 2018, Vol. 1 Issue (4): 205-212

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. 好的營養可以降低骨髓抑制、口腔黏膜破損副作用的機率。
4. 電解質不平衡如果沒有症狀,數值大都只是正常偏低,飲食的補充即可。需要時,會抽血檢驗視臨床狀況適時補充。
5. 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。
6. 婦女使用此藥時不可以哺乳。
7. 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(女性:6個月內;男性:6個月內),應採有效避孕措施。
8. 使用此藥可能會出血、瘀青(要注意身上是否有小紫斑或小出血點)或更容易感染,盡量避免受傷與生病,並請經常洗手。
9. 若發現有以下的症狀出現,請立即與您的醫師聯繫
 - (1) 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
 - (2) 通常發生在開始用藥的兩個月內,當發現自己有出現黃疸情況(皮膚、眼白變黃、深褐色尿液等情況)
 - (3) 感染徵狀:發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛
 - (4) 請注意自己聽覺及視力的變化。
 - (5) 腎臟:例如無法排尿、排尿量發生變化、尿中帶血或體重短時間內大幅增加
 - (6) 周邊神經感覺異常:麻木感、刺痛感、手、手臂、腿、腳有灼痛感。
 - (7) 異常出血、瘀青、感覺非常疲倦或虛弱
 - (8) 液體和電解質問題:如情緒變化、意識模糊、肌肉疼痛或無力、肌肉痙攣或心跳不正常、癲癇發作、非常嚴重的胃部不適或嘔吐

藥師小叮嚀

10. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - (1) 掉髮 (在停藥後就會慢慢回復)
 - (2) 食慾減少、便秘、腹瀉、胃痛、胃部不適、嘔吐
11. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
12. 臨床監測項目：全血球計數、肝腎功能、電解質狀態、注意過敏反應、聽覺功能