

KEMOPLAT

克莫抗癌注射劑
(希思鉑定注射液、
喜鉑利注射液)

Cisplatin

50mg/vial

專業人員版 | 陳語紘藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 1978 年 FDA 允許上市)

Cisplatin 和其他類似的鉑類藥物是在美國國家癌症研究所 (NCI) 的支持下開發的化療藥。估計有 10% 到 20% 的癌症病人會用到這類型的藥。在發現 cisplatin 之前，患有睪丸癌的男性幾乎沒有醫療選擇。Cisplatin 有助於挽救睪丸癌的生命。Cisplatin 作為治療睪丸癌的化療藥物的成功是驚人的。與其他化療藥物聯合使用時，治愈率可達 90% 以上。美國睪丸癌死亡率自 1975 年以來下降了三分之二。1978 年 FDA 批准 Cisplatin 用於治療睪丸癌，具有里程碑意義。Cisplatin 也於 1978 年被 FDA 批准用於治療晚期卵巢癌和膀胱癌。

Cisplatin 對抗多種癌症類型中也起著重要關鍵作用，成為各種聯合治療的台柱，用於治療各種實體瘤，成效雖不那麼顯著，但治療範圍卻很廣。包括膀胱癌、子宮頸癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、乳腺癌和頭頸癌，以及惡性間皮瘤和一些不太常見的腫瘤。通過這些方案治癒的病人以及從該療法中受益的病人數以百萬計。

- 頭頸癌 腸胃道癌: 食道癌和胃癌、晚期膽道癌、局部晚期或轉移性胰腺癌、轉移性鱗狀細胞肛門癌
- 乳癌: 腦轉移乳癌/非小細胞肺癌、三陰性乳癌
- 婦癌: 子宮頸癌、晚期卵巢癌、復發性、轉移性或高風險子宮內膜癌
- 生殖泌尿癌: 晚期膀胱癌、轉移性陰莖癌、生殖細胞癌、晚期睪丸癌、去勢抗性的轉移性前列腺癌
- 血液腫瘤: 復發/難治性何杰金氏症、復發/難治性非何杰金氏症、復發或難治原發性中樞神經系統淋巴瘤
- 轉移性神經內分泌腫瘤

- 晚期腎上腺皮質癌
- 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、晚期或轉移性胸腺癌
- 原發位置不明腺癌，鱗狀細胞癌

作用機轉

細胞毒性藥物。為第一代白金複合物，可鑲嵌到細胞的 DNA 上，影響 DNA 的複製合成，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：高度致吐性 (有 > 90% 的病人會發生嘔吐)，常伴隨有延遲性嘔吐。
- 抑制血球生長程度：白血球減少症 (25-30%)、血小板減少症 (25-30%)、血栓 (13%)、貧血 (<40%)。可能發生次發性白血病 (0.1-1%，發生率與累積劑量有關)。通常白血球會在給藥後的2-3 週達到最低，之後緩解。

注意事項及常見副作用

- 皮膚系統：輕微掉髮 (10%)
- 代謝及內分泌系統：低血鎂 (76%)、電解質不平衡 (血中的鈉、鉀、鈣或磷降低)。臨床上大多沒有症狀，或抽血檢查數值落在正常值的低標，醫師會依臨床判斷，如果抽血檢查數值過低，會適時補充。可能發生高尿酸血症 (特別是投與 > 50 mg/m²劑量的病人)
- 胃腸系統：噁心嘔吐 (76-100%)
- 肝臟系統：肝功能指數升高 (10%)，停藥可恢復。
- 免疫系統：過敏反應 (< 1%) (包括：臉水腫，呼吸困難，低血壓，心跳過速)
- 中樞神經系統：耳朵方面副作用：耳鳴 (10-31%，小孩40-60%) 或聽覺變差 (高頻率聽力喪失)。與劑量或累積劑量有關，且可能無法恢復。眼部方面副作用：可能發生視覺模糊及對顏色的認知改變
- 周邊神經系統：末梢神經病變 (10%)，症狀嚴重程度與劑量有關，需要一段時間才會逐漸恢復。(請參閱民眾版末梢神經病變自我照顧)
- 腎臟系統：腎功能指數升高 (28-36%)，嚴重時可能造成腎衰竭。此項副作用與使用劑量或累積劑量有關。只要有做好化學治療前後的食鹽水溶液輸注

與增加水份補充，就可以降低腎功能指數升高的機率。

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

- 腎功能不全者劑量調整：成人
 - 目的：治癒 (起始劑量)
 - ✓ GFR 50 to 59 mL/minute/ 1.73 m^2 : Administer 75% 原本劑量
 - ✓ GFR 40 to 49 mL/minute/ 1.73 m^2 : Administer 50% 原本劑量
 - ✓ GFR <40 mL/minute/ 1.73 m^2 : 不建議
 - 目的：緩和 (起始劑量)
 - ✓ GFR 50 to 59 mL/minute/ 1.73 m^2 : Administer 75% 原本劑量
 - ✓ GFR <50 mL/minute/ 1.73 m^2 : 不建議
- 膀胱癌 (術前的輔助性化學治療)
 - CrCl >50 to <60 mL/minute: 分割劑量 (療程第 1,2 天: 35 mg/m^2) (Plimack 2014)
- 血液透析
 - 以治癒為目的，可以考慮起始劑量為 50% 的原本劑量，使用時機點為透析後或非透析日。
 - 以緩和為目的，不建議使用
- 連續可攜帶式腹膜透析 (CAPD)：用 50% 的原本劑量
- 連續性腎臟替代療法 (CRRT)：用 75% 的原本劑量
- 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

➤ 腎毒性 (Nephrotoxicity) :

- 為蓄積性且與劑量相關，腎毒性的發作通常在投藥後的第二週開始，最常見的改變為腎絲球濾過率 (GFR) 下降，會造成的血清肌胺酸酐(Cr)濃度上升及有效腎臟血清流量減少。給藥前 (建議給予 cisplatin 劑量前 8-12 小時) 及給藥後，給與水合作用可能會減輕腎毒性作用。在給與進一步劑量前，腎功能必須恢復至正常狀態。
- 亦可能產生低血鎂及低血鈣的症狀，可明顯地由肌肉刺激或抽筋、痙攣、振顫、腕足痙攣及僵直現象觀察而得。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。

| 腎毒性，處理方式如下 | | | |
|--------------------------------|------------------------|--|---|
| Cisplatin (mg/m ²) | Hydration | Electrolyte Additives* | Comments |
| > 80 | 4000 mL* NS over 4 h | KCl 20 mEq MgSO ₄ 1 g Mannitol 30 g | inpatient or medical daycare unit admission to monitor urine output |
| 60-80 | 2000 mL* NS over 2 h | KCl 20 mEq MgSO ₄ 1 g Mannitol 30 g | inpatient or medical daycare unit admission to monitor urine output |
| 40-60 | 1000 mL* NS over 1 h | KCl 10 mEq MgSO ₄ 0.5 g | includes regimens with cisplatin administered over multiple days |
| < 40 | 500 mL* NS over 30 min | None | includes regimens with cisplatin administered over multiple days |

| 副作用 | 處理 |
|---|--|
| Creatinine > 1.5 mg/dl 或 BUN > 25 mg/dl | 等 creatinine 恢復至 < 1.5 mg/dl 或 BUN < 25 mg/dl，再進行治療。 |

➤ 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity) :

- 與劑量及蓄積性有關。循環中的血小板及白血球最低濃度一般出現在投藥後 18-23 天 (範圍在 7.3-45 之間)，大部分病人在 39 天 (範圍在 13-62 之間)。白血球減少症及血小板減少症更常發生在劑量大於 50 mg/m² 的情況下，接下來的 cisplatin 療程，必須在血小板數目大於 100,000/mm³ 及白血球數目大於 4,000/mm³ 的情況下，才可繼續進行。在每次給藥之前，均須監測病人的血液常規檢查數據。
- 貧血通常發生在幾次療程後，不少的病人產生貧血的現象 (血紅素降低超過 29%)，在停止治療後，通常是可逆的。在一些嚴重的病例，必須予以輸注紅血球。

| 副作用 | 處理 |
|---------------|---|
| 白血球減少症及血小板減少症 | ■ 必須在血小板數目 > 100,000/mm ³ 及白血球數目 > 4,000/mm ³ 的情況下，才可繼續進行接下來的 cisplatin 療程。 |

- 耳毒性 (Ototoxicity) : 耳鳴或高頻 (>4000 Hz) 聽覺喪失發生在 10-30% 的病人。聽覺喪失可能是單邊的或是雙邊的，耳鳴症狀會在停藥後仍持續數個小時至一個星期。耳毒性的發生率及嚴重性會隨著投藥次數的增加而增加，嚴重的損壞可能是不可逆的。應監測聽覺功能以避免耳毒性症狀的發生。

| 副作用 | 處理 |
|---------|--|
| 耳毒性症狀發生 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 預防：治療前中後密切監測聽力功能 ■ 症狀發生：停藥。 |

- 胃腸道毒性 (GI toxicity) : 幾乎所有的病人投與 cisplatin 會引發嚴重的噁心和嘔吐。在開始治療後的 1-4 小時內即會產生噁心及嘔吐症狀，這個現象可

能會持續達一個星期，此時或許必須停藥。

| 副作用 | 處理 |
|----------|--|
| 延遲性噁心、嘔吐 | <ul style="list-style-type: none"> ■ Aprepitant + steroid 可降低延遲性嘔吐 ■ 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。 |

- 神經毒性 (Neurotoxicity)：在臨床試驗中已觀察到給予單次 cisplatin 劑量後會出現神經毒性。神經病變的症狀可能會延遲發生，在最後一次投藥後 3 至 8 週發生。周邊神經病變症狀，如穿長襪手套部位肢端感覺喪失、反射消失、感覺接受體及振動感喪失。特別是在投與高劑量之 cisplatin 及投與頻率多於建議次數時。這些神經病變症狀可能是不可逆的。如果發生上述症狀時，建議予以停藥。在開始治療之前、在治療期間和治療完成後進行適當的神經系統檢查。(請參閱臨床監測與專業處理:藥物引起神經毒性處理)

| 副作用 | 處理 |
|-----------|----------|
| Grade ≥ 3 | ■ 請考慮停藥。 |

- 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。有報告指出，之前曾接受 cisplatin 治療的患者所產生的類似過敏反應主要包括臉水腫、哮喘、心跳過速、皮膚潮紅及低血壓。可靜脈注射 epinephrine、corticosteroid 及抗組織胺予以控制。對於嚴重的過敏反應，立即停用並適當處理。有嚴重過敏反應史的患者不要再次服用。

| 副作用 | 處理 |
|-------------------------------|---|
| 過敏反應主要包括臉水腫、哮喘、心跳過速、皮膚潮紅及低血壓。 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 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 |

- 外滲反應: Cisplatin 藥物濃度 > 0.5mg/mL 且外滲容量 > 20mL，可能導致蜂窩性組織炎、纖維化、疼痛、水腫、紅斑和組織壞死。

| 副作用 | 處理 |
|-----|---|
| 外滲 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 應立即停止給藥 ■ 局部緩解劑： <ul style="list-style-type: none"> ➤ 10% Sodium thiosulfate 4 mL 與 6 mL 無菌水混合成 1/6 M 的 Sodium thiosulfat，使用 5 ml 的 sodium thiosulfate S.C 外滲部位 ➤ Dimethylsulfoxide(DMSO)50-99% 1-2ml 局部塗。敷每 8 小時一次，持續 7 天。自然乾燥，勿覆蓋。 ■ 其他外滲處理，例如：冰敷，每 8 小時 1 次，每次 60 分鐘，持續 3 天。疼痛控制及抬高患肢。在施打藥物期間應該密切監測輸注部位可能出現的皮下浸潤。 |

- 其他毒性：

| 副作用 | 處理 |
|--|---|
| 高尿酸血症 (cisplatin 劑量高達 50 mg/m ² 時則尿酸血症更加明顯,投與 cisplatin 3-5 天之間具有尖峰的濃度) | <ul style="list-style-type: none"> ■ 此時給予 allopurinol 可能會降低血清中尿酸的濃度。 |

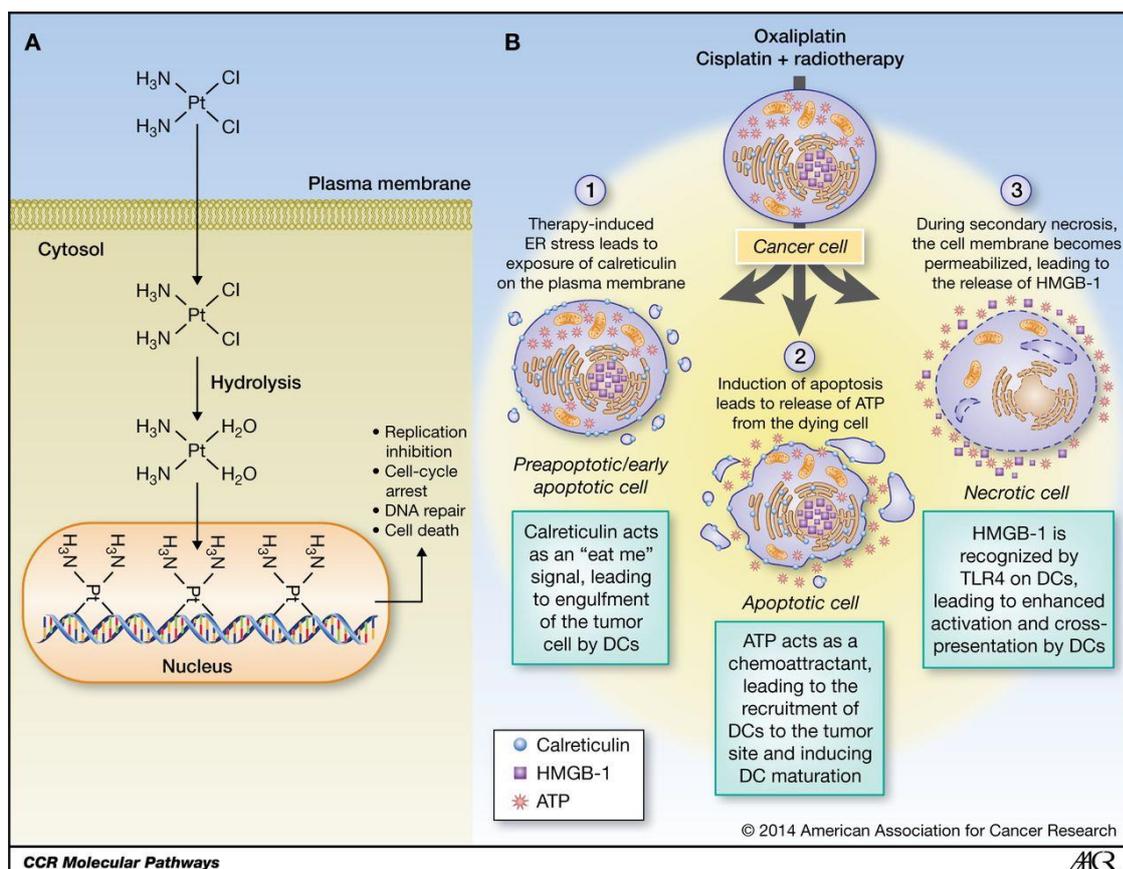
藥物交互作用

- 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 cisplatin 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 cisplatin 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
- 監測眼部毒性
- 神經病變的症狀
- 監測病人在治療期間及治療後是否出現感染症狀

機轉



1. Cisplatin通過形成 DNA 交聯來抑制 DNA 合成；使雙螺旋變性；與 DNA 鹼基共價結合併破壞 DNA 功能；也可能與蛋白質結合；順式異構體的細胞毒性是反式異構體的 14 倍；兩種形式都會交聯 (cross-link)DNA，但cisplatin 較不易被細胞酶識別，因此無法修復。 cisplatin還可以結合同一 DNA 鏈上的兩個相鄰鳥嘌呤(guanines)，從而產生DNA鏈內交聯和斷裂。

2. 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. Figure B, platinum compounds also interact with many cellular proteins, thereby modulating several signal transduction pathways. This results in the exhibition of the three characteristic hallmarks of immunogenic cell death: (1) platinum compounds enter the cell and lead to an ER stress response, which results in the exposure of calreticulin on the cell surface. This serves as an "eat me" signal to dendritic cells (DCs) and macrophages. (2) Platinum compounds induce the release of ATP from the apoptotic cell in the extracellular space, which recruits DCs to the tumor site and induces their activation. (3) This process culminates in the release of HMGB-1 from the nucleus of the cell that is now undergoing secondary necrosis, which further enhances DC activation and cross-presentation.

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

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. 化學治療前後,需多補充水份。如果連喝水都吐,請病人回醫院,給予靜脈溶液的補充。
4. 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。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳。
6. 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:14 個月內;男性:11 個月內),應採有效避孕措施。
7. 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。

藥師小叮嚀。

8. 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
9. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - (1) 可能發生心搏過緩，建議在家中量血壓時也要注意心跳數值，若有心跳低於50次/分鐘請告知醫師。
 - (2) 掉髮(在停藥後就會慢慢回復)
 - (3) 食慾減少、便秘、腹瀉、胃痛、胃部不適、嘔吐
10. 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。
11. 臨床監測項目：全血球計數、聽覺功能、肝腎功能、電解質狀態、注意過敏反應、末梢神經病變、眼部毒性