

#### 常見適應症 (於 1975 年 FDA 核准上市)

- Dacarbazine 達卡巴嗪於 1975 年 5 月以商品名 DTIC-Dome 獲得 FDA 批准。
- 像許多化療藥物一樣，Dacarbazine 有許多嚴重的副作用，因為它會干擾正常細胞的生長以及癌細胞的生長。其中最嚴重的副作用是致畸胎性；不孕，可能是永久性的；或免疫抑制（抵抗感染或疾病的能力降低）。像大多數抗癌藥物一樣，它可能會產生更常見的副作用，如噁心、疲勞、頭痛等。
- 常見用途：2006 年前，Dacarbazine 通常用作治療轉移性黑色素瘤的單一藥物，並作為 ABVD 化療方案的一部分用於治療何杰金氏淋巴瘤。目前免疫治療對轉移性黑色素瘤幾乎取代了 Dacarbazine 的歷史地位。
- 常用適應症：
  - 何杰金氏淋巴瘤
  - 轉移性惡性黑色素瘤
  - 晚期髓質性甲狀腺癌
  - 晚期胰臟神經內分泌腫瘤
  - 惡性嗜鉻細胞瘤
  - 晚期軟組織肉瘤

#### 作用機轉

細胞毒性藥物。可結合到細胞的 DNA 上，抑制 DNA、RNA 及蛋白質的合成，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)。噁心，嘔吐，厭食發生率高達 90%。一開始給藥就會有胃腸道症狀，持續幾天的藥物治療後，身體

會慢慢產生耐受。噁心和嘔吐急性發作，強烈且短暫，持續 1-12 小時。建議在治療前 4-6 小時前禁吃食和喝水。止吐劑預防和治療都是必要。很少會因噁心和嘔吐難以控制到需要停藥。

- 抑制血球生長程度：與劑量有關。骨髓抑制 (發病：5-7 天；最低點：7-10 天；恢復：21-28 天)、白血球減少症、血小板減少症、貧血。

## 注意事項及常見副作用

注意事項及常見或嚴重副作用：藥物歷史久遠，過去研究沒有詳加記錄副作用發生率。以下為收集過去歷史個案記載副作用。副作用發生也與劑量有關。

1. 心臟血管系統：顏面潮紅、低血壓 (可能與高劑量  $> 850\text{mg}/\text{m}^2$  有關)
2. 皮膚系統：掉髮、皮疹、蕁麻疹、光敏感 (很少發生)
3. 胃腸系統：噁心及嘔吐 ( $> 90\%$ )、厭食 (1-10%)、腹瀉、味覺異常
4. 中樞神經系統：感覺異常、視覺模糊、癲癇、頭痛 (神經系統方面皆罕見)
5. 肝臟系統：肝功能指數升高 (短暫，通常 2 週內恢復到正常)、肝細胞壞死、肝臟靜脈阻塞症候群。監測肝功能。
6. 腎臟系統：腎功能檢查異常
7. 其他系統：類流感症狀 (包括發燒、肌肉痛、全身無力)。此症候群通常發生在投與本藥大量單一劑量 7 天後，並持續 7-21 天。它可復發於連續的治療、過敏反應、輸液部位疼痛。

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 46-60 mL/minute：將劑量減少至常用劑量的 80%
  - CrCl 31-45 mL/minute：將劑量減少至常用劑量的 75%
  - CrCl ≤30 mL/minute：將劑量減少至常用劑量的 70%
- 肝功能不全調整(成人)：沒有提供劑量調整 (尚未有研究)，小心使用，密切監測肝毒性。

## 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)：骨髓抑制是最常見的毒性；主要是白血球減少和血小板減少，劑量相關的副作用。白血球減少症通常發生在治療開始的 14 天後，但在第 10 天即可被注意到，10% 的病人於第 30 天 (即治療完成的 25 天後) 才被注意到。平均持續期間為一週，最長三週。血小板減少症最常發生於治療開始後的 18 天，但 43% 的病人在第 12 天被注意到，10% 病人要到 30 天後才被注意到。平均持續期間為一週，最長 3 週。必須小心監測紅、白血球細胞和血小板。血液毒性可以判定暫時終止或結束治療。

副作用	處理
Grade 3 (with fever or systemic infection) or Grade 4 血液學毒性：	暫停用藥，當 $ANC \geq 1,500/mm^3$ ， $platelet \geq 100,000/mm^3$ 時，恢復治療。下一個治療週期需降低一個劑量層級(將劑量減少至常用劑量的 75%)恢復治療。

- 胃腸道毒性 (GI toxicity)：90% 的病人在治療的最初兩天會發生噁心和嘔吐，也可能發生腹瀉。但此後可能逐漸產生耐受力。投與前的 4-6 小時要禁食可減少病人的噁心和嘔吐。嘔吐持續 1-12 小時，且通常需要給予 5HT<sub>3</sub> 阻斷劑或 dexamethasone 的預防性止吐療法。很少會因噁心和嘔吐難以控制到需要停藥。

副作用	處理
嘔吐、腹瀉	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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。</li> <li>■ 腹瀉：可先給予 loperamide 直到腹瀉緩解，並補充流失的水分及電解質 (細節請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節)</li> </ul>
Grade 3 非血液學毒性：	暫停用藥，直到恢復 $\leq$ Grade 2 毒性，將劑量減少至常用劑量的 75% 恢復治療。如果再次發生毒性則停止使用。
Grade 4 非血液學毒性：	停藥。

- 肝毒性 (Hepatotoxicity)：肝功能指數升高通常都是短暫的。一般來說 2 週內恢復到正常。造成死亡的肝毒性伴隨著肝靜脈栓塞和肝細胞壞死曾被報告但很罕見。肝毒性在 dacarbazine 聯合其他化療使用時常發生肝毒性，單獨使用 dacarbazine 也可能發生。監測毒性並考慮減少劑量。

副作用	處理
Grade 3 Hepatotoxicity : ALT or AST or ALP elevation: $>5$ to $20$ x ULN	暫停用藥，直到恢復 $\leq$ Grade 2 毒性，將劑量減少至常用劑量的 75% 恢復治療。如果再次發生毒性則停止使用。
Grade 4 Hepatotoxicity : ALT or AST or ALP elevation: $>20$ x ULN	停藥。

- 外滲 (Extravasation)：注射濃縮的 dacarbazine 溶液可能會延著靜脈引起嚴重的疼痛。外滲至周圍的組織可能會引起嚴重的疼痛、組織損傷及蜂窩組織炎。

副作用	處理
	監測輸液部位。

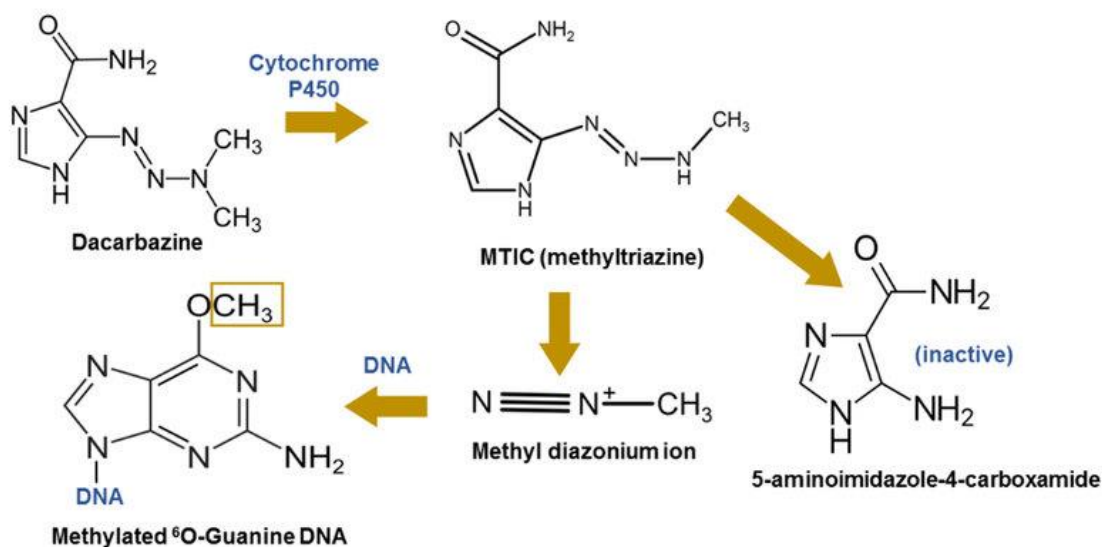
### 藥物交互作用

- 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

- 監測 CBC
- 監控肝腎功能
- 胃腸道毒性
- 監測過敏反應、輸注部位
- 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



### Mechanism of action of dacarbazine

Dacarbazine is an alkylating agent which is converted to the active alkylating metabolite MTIC [(methyl-triazene-1-yl)-imidazole-4-carboxamide] via the cytochrome P450 system. The cytotoxic effects of MTIC are manifested through alkylation (methylation) of DNA at the O6, N7 guanine positions. Dacarbazine is a non-cell cycle specific drug, active in all phases of the cellular cycle.

Ref: 1. Dacarbazine: Drug information. Lexicomp®

2. doi: 10.3390/ma14123274

## 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. 噁心、嘔吐，厭食發生率高達 90%。一開始給藥就會有胃腸道症狀，持續幾天的藥物治療後，身體會慢慢產生耐受。噁心和嘔吐急性發作，強烈且短暫，持續 1-12 小時。建議在治療前 4-6 小時前禁吃食和喝水。止吐劑預防和治療都是必要。很少會因噁心和嘔吐難以控制到需要停藥。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，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。婦女使用此藥時不可以哺乳。
5. 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。
6. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
7. 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
8. 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
9. 異常出血、瘀青
10. 當發現自己有出現黃疸情況 (深色尿液或淡白色糞便、黃色皮膚或眼睛)
11. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：胃部不適、嘔吐、麻木或刺痛
12. 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。
13. 臨床監測項目：全血球計數、肝腎功能、輸注反應。