

Docetaxel (Taxotere)

剋癌易注射劑 20mg, 80mg/vial

作用機轉：細胞毒性藥物。Docetaxel 促進微管蛋白二聚體組裝成微管，並抑制微管蛋白的解聚，從而穩定細胞中的微管。這會導致細胞無法在細胞週期的 M 期進行有絲分裂，進而造成腫瘤細胞死亡。

一、**致吐性**：低度致吐（有 10-30% 的病人會發生嘔吐）。

二、**抑制血球生長程度**：重度抑制。貧血(65-97% ;3/4 級 9%)、白血球減少(84-99% ;3/4 級 32-44%)、白血球低下合併發燒(5-14%)、血小板減少(8-14% ;4 級 1%)。

三、**藥物注射過敏反應**：在給藥前，醫師會給予抗過敏藥物（例如：類固醇）預防。但還是有少數病人在輸注時，仍然發生過敏現象，如皮膚紅疹、突然呼吸困難、喉嚨緊縮、心跳變快、休克。如有任何不舒服，請馬上通知醫護人員。

四、**注意事項及常見或嚴重副作用**：

- **心臟血管方面副作用**：血管擴張(27%)、體液滯留(7-67%，較嚴重者7-9%，與劑量有關)、低血壓(3%)、心律不整(2-8%)、鬱血性心衰竭(2.3%)、心肌缺血(1.7%)。低血壓、心律不整、鬱血性心衰竭、心肌缺血通常只發生於藥物輸注當下，需要停藥。等身體恢復正常後，只要輸注藥物速度放慢，這些副作用大多會消失。
- **皮膚方面副作用**：掉髮(56-100%)、手足症候群(58%)、指甲病變(11-31%，包括：指甲損傷、指甲剝離、色素低下或過度沉著)、多形性紅斑疹(1-10%)、皮疹(1-10%)、皮膚乾燥(1-10%)、蕁麻疹(1-10%)。
- **代謝及內分泌方面副作用**：水腫(13-60% ;4級7-9%)、體重增加 (5-13%，為短暫性，因化療造成水會短暫積在體內)，可能造成喘或腳腫。醫師為預防此副作用，會依情況處方類固醇來降低體液在身上的滯留。如有喘不過氣或嚴重的水腫，請告訴您的醫師或護理師。

- **胃腸方面副作用**：噁心(34-42%)、嘔吐(22-23%)。主要是併用其他化學治療藥物而引起的致吐性增加，目前多種的止吐藥，都可讓噁心、嘔吐得到良好的控制。口腔黏膜破損(19-53%；3/4級1-8%)、腹瀉(23-43%；3/4級5-6%)，足夠的營養飲食也可以降低口腔黏膜破損與腹瀉。
- **免疫系統副作用**：過敏反應(21%) (包括：皮膚紅疹，低血壓，支氣管痙攣，呼吸困難，心跳過速…)、淋巴水腫(4%)。給類固醇可降低輸注過敏反應。
- **骨骼肌肉方面副作用**：肌肉無力(53-66%；3/4級13-18%)、關節痛(3-23%)。使用普拿疼等止痛藥，可以獲得緩解。
- **肝臟方面副作用**：肝功能指數升高(4-19%)，停藥後可恢復。
- **神經系統副作用**：中樞神經病變(20-58%；3/4級6%，如末梢感覺或運動神經病變)。通常停藥後會改善。
- **眼睛方面副作用**：溢淚(因淚小管狹窄<77%，多發生於每週給藥)，結膜炎(1-5%)。

註釋： 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 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, 又稱常見毒性標準)，用於描述病人接受化療後，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)，或致命(4 級)、死亡 (5 級)。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。4 級大多需要住院介入醫療處理。

藥師小叮嚀：

1. 化療後，續把醫師處方的類固醇吃完，觀察是否有體液滯留，如體重增加、走路會喘、皮膚過敏等。
2. 監測過敏反應（有紫杉醇過敏史的病人，在開始時需要密切監測）
3. 若發現有一下的症狀出現，請立即與您的醫護人員聯繫
 - 感染徵象：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、各種疼痛
 - 過敏：蕁麻疹、臉/手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - 心悸、呼吸急促、異常出血、瘀青、虛弱、四肢無力
 - 胃腸道毒性（例如腹瀉、口腔炎、腸炎、嗜中性球減少結腸炎）、皮膚毒性、
 - 視力障礙、溢淚、淚小管狹窄。如果出現視力障礙，建議及時進行全面的眼科檢查。
4. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - 頭痛、噁心、疲倦
 - 嘴唇、口腔或喉嚨有紅腫或白斑
 - 周邊神經感覺異常，如麻、疼痛、無法做精細動作。如扣釦子。
5. 手足症候群的治療：避免長時間熱水泡澡或洗碗。化學治療時，手腳泡冰冷水，會降低發生率與疼痛。手足症候群處理，請參照《副作用症狀解釋與自我照顧》。
6. （急性甲溝炎），可能伴隨著疼痛。症狀是短暫或停藥可恢復，但有些會持續。指甲剝離（onycholysis）發生 2-22%，需使用局部抗生素。治療間，戴冰冷手套藉由引起血管收縮，可降低與延緩指甲與皮膚的副作用。
7. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後（男性 3 個月；女性 6 個月）應採有效避孕措施並避免哺乳。
8. 副作用等級 3/4 級表示該副作用需要處理（調整藥物劑量與臨床處理）或住院接受治療。
9. 臨床監測：全套血球計數（化療之前）、肝功能。

藥師專業版

1. 適應症：

1996 年上市用於轉移性乳癌。目前適應症有

- **乳腺癌**：化療失敗後治療乳腺癌（局部晚期/轉移性）；可手術有淋巴結轉移的乳腺癌的輔助治療（與 doxorubicin/cyclophosphamide 組合）。
- **胃腺癌**：治療晚期胃腺癌，包括胃食道交界處腺癌（與 cisplatin、fluorouracil 組合使用），適用於未曾接受過化療的病人。
- **頭頸癌**：治療（前導）局部晚期鱗狀細胞頭頸癌（cisplatin、fluorouracil 組合）。
- **非小細胞肺癌**：對鉑化療失敗後局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）的治療；治療無法切除且未曾治療的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（與 cisplatin 組合）。
- **前列腺癌**：治療轉移性去勢無效的前列腺癌（與 prednisone 組合）。

2. 劑量調整

- **給藥方式與常用劑量**：60 to 100 mg/m² every 3 weeks
 - **預防用藥**：口服皮質類固醇在化療前用藥，以降低體液滯留的發生率和嚴重程度以及過敏反應的嚴重程度。dexamethasone 16 毫克/天（8 毫克，每天兩次）口服 3 天，從 docetaxel 給藥前一天開始；對於前列腺癌，因為 prednisone 是抗腫瘤方案的一部分時，dexamethasone 8 mg 在 docetaxel 給藥前 12 小時、3 小時和 1 小時口服給藥。
- **腎功能不全劑量調整**：不須調整。
 - 無須調整劑量；
 - 無法從洗腎中排除，可洗腎前或後給藥。

➤ **肝功能不全劑量調整**

膽紅素升高或轉氨酶(AST, ALT)異常，同時鹼性磷酸酶(ALP)異常的病人，發生嚴重嗜中性球減少症、感染、嚴重血小板減少、嚴重口腔炎、嚴重皮膚毒性和中毒死亡的風險增加。單一的AST或ALT酶升高 > 1.5 倍 ULN 的病人也有較高的嗜中性球減少發燒的發生率。對肝功能不全的病人，也應考慮 docetaxel 製劑內的酒精含量。施打前必須確認下方情況均符合後，才得以給藥：

- Total bilirubin > ULN or AST and/or ALT >1.5 times ULN concomitant with alkaline phosphatase >2.5 times ULN: 避免使用.
- Isolated transaminase elevations >1.5 times ULN: 調整劑量
- Hepatic impairment dosing adjustment specific for gastric or head and neck cancer:
 - AST/ALT >2.5 to ≤5 times ULN and alkaline phosphatase ≤2.5 times ULN: Administer 80% of dose.
 - AST/ALT >1.5 to ≤5 times ULN and alkaline phosphatase >2.5 to ≤5 times ULN: Administer 80% of dose.
 - AST/ALT >5 times ULN and /or alkaline phosphatase >5 times ULN: 停藥

3. 警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ **骨髓抑制**：嗜中性球減少可能很嚴重並可能導致感染；劑量與發生嗜中性球減少有正相關。肝功能指數升高會增加嗜中性球減少機會和更多的嚴重感染；應監視肝功能。

➤ **皮膚反應**：包括紅斑（伴有水腫）和脫皮。可能需要減少劑量。嚴重的皮膚不良反應，如 Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮溶解症、和急性廣泛性發疹性膿皰症報導。

➤ **外滲**：Docetaxel 是一種具有類似發泡劑特性的刺激物。確保在輸液前和輸液期間正確地放置針頭或導管；避免外滲。

➤ **液體滯留**：是以 capillary leak 來表現，其特徵是胸腔積液（需要立即引流）、腹水伴明顯腹脹、末梢水腫（難忍受）、休息時呼吸困難、心包填塞和/或全身水腫（儘管已用 dexamethasone）。體液滯留可能開始於四肢周邊水腫，並隨著體重增加 2 kg，很常見。在乳腺癌患者中，發生中度或重度體液滯留的中位累積劑量為 819 mg/m²；液體滯留在停藥後平均 16 週內會消退。病人應預先使用皮質類固醇（給藥前 1 天開始），以減少液體滯留的發生率和嚴重程度。密切監測有體液蓄積的病人。

➤ **胃腸道毒性**：儘管使用白血球生成素，docetaxel（作為單一藥物或與其他化學療法聯合使用）發生了腸炎和嗜中性球減少結腸炎還是可能隨時發生，並且在症狀出現的第一天可能是致命的。嗜中性球減少的病人要慎用，尤其是那些發生胃腸道併發症風險高的病人。病人應報告新發生或有惡化胃腸道毒性症狀。

docetaxel 聯合 cisplatin 和 fluorouracil 治療胃癌或頭頸癌的胃腸道毒性：	
腹瀉，3 級：	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第一階：降 5-FU 20%。 ■ 第二階：降 docetaxel 20%。
腹瀉，4 級：	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第一階：將 5-FU 和 docetaxel 劑量降 20%。 ■ 第二階：停止治療。
口腔炎，3 級：	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第一階：降 5-FU 20%。 ■ 第二階：在所有後續週期中停用 5-FU。 ■ 第三階：降 docetaxel 20%。
口腔炎，4 級：	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第一階：在後續週期中停用 5-FU。 ■ 第二階：降 docetaxel 20%。

➤ **過敏反應**：儘管預先使用 dexamethasone，仍有嚴重過敏反應的報告。嚴重過敏反應的特徵是全身性皮炎/紅斑、低血壓、支氣管痙攣和/或致命的過敏反應。對紫杉醇有過敏史的病人可能會出現對 docetaxel 過敏反應；可以是嚴重的或致命的過敏反應；在開始 docetaxel 治療期間，密切監測對紫杉醇過敏的病人。也可能發生輕微過敏反應，包括潮紅或局部皮膚反應。觀察過敏反應，尤其是前 2 次的輸注。

在給了預給藥物(corticosteroid, antihistamines, dexamethasone 8mg bid for 3 days)後，還發生輕微至中度的過敏反應時，可將給藥速度再放慢。如果還發生嚴重過敏反應，就不建議再給 Docetaxel 或做 desensitization protocols.

- **神經病變**：感覺異常、感覺遲鈍、疼痛；停藥後症狀的逆轉可能會延遲。已報告有遠端肢體無力的嚴重末梢運動神經病變。神經病變與 docetaxel 累積劑量有關。輕至中度感覺神經病變的累積劑量介於 50-720 mg/m² 然而嚴重的感覺神經病變包括感覺異常，和疼痛，通常症狀消失的時間為 9 週。然而輕微神經症狀症狀可以持續很久或終生。嚴重末梢運動神經病變是很少見的，其表現為遠端肢體無力，如運動持續性變低。如有嚴重神經病變症狀，藥物應考慮減量或停藥。
- **眼睛不良反應**：已報告黃斑部水腫 (CME)；如果出現視力障礙，建議及時進行全面的眼科檢查。如果診斷出 CME，開始適當的 CME 處理並停止 docetaxel (考慮非紫杉醇治療)。在接受 docetaxel 輔助治療乳腺癌的病人研究中，大多數病人出現流淚不止，不管病人是否有或沒有淚道阻塞。通常在第 1 個週期後發生，但大多數病人在治療完成後 4 個月內，溢淚會消退。

淚管阻塞是造成溢淚的原因之一。症狀有短暫、可恢復的視力障礙(閃光、視力變差)因是與藥物過敏反應有關。weekly docetaxel 引起流淚的時間是給藥後 2 月，累積劑量中位數 497 mg (range 140-843 mg)。治療以局部 steroid and Antibiotic。
- **治療相關死亡率**：肝功能異常、接受較高劑量治療、非小細胞肺癌病人以及以前曾接受過 platinum 的病人，接受 docetaxel 100 mg/m² 後，會增加治療相關的死亡率。
- **腫瘤溶解症候群**：發生了腫瘤溶解症候群；在治療前和治療期間定期密切監測，高風險病人(例如，腎功能損害、高尿酸血症、大量腫瘤)。在開始之前矯正高尿酸血濃度和脫水。
- **虛弱無力**：已報告有疲勞和虛弱(可能很嚴重)；症狀可持續數天至數週。在疾病進展的病人，虛弱可能與體能下降有關。

➤ 依癌症別與藥物毒性劑量調整：

<p>藥物副作用劑量調整(基於成人病人的經驗)： 毒性包括嗜中性球減少發燒、嗜中性球 $<500/mm^3$ 持續 >1 週、嚴重或累積性皮膚反應；在非小細胞肺癌中，這還包括血小板 $<25,000/mm^3$ 和其他 3/4 級非血液學毒性。</p>	
<p>乳腺癌(單一藥物使用)：病人初始劑量為 $100\text{ mg}/m^2$；或以 $60\text{ mg}/m^2$ (成人) 開始且未出現毒性的病人則表示病人可以耐受更高的劑量。</p>	<p>減少劑量至 $75\text{ mg}/m^2$ (成人)；注意：如果病人持續出現這些不良反應，劑量應減至 $55\text{ mg}/m^2$ 或停止治療；周圍神經病變 ≥ 3 級則停藥。</p>
<p>乳腺癌，輔助治療(聯合化療)：嗜中性球 $\geq 1,500/mm^3$ 時才能開始 TAC 方案。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 出現嗜中性球減少症發燒的病人應在所有後續週期中接受 G-CSF。 ■ 持續嗜中性球減少症(使用 G-CSF 時)、出現嚴重/累積性皮膚反應、中度神經感覺影響症狀)或 3 或 4 級口腔炎的患者應降低劑量至 docetaxel $60\text{ mg}/m^2$。 ■ 降低劑量後，持續發現毒性，則停止治療。
<p>非小細胞肺癌：</p> <p>單一藥物治療：初始劑量為 $75\text{ mg}/m^2$ (成人) 的病人保持劑量直至副作用消失，然後恢復為 $55\text{ mg}/m^2$ (成人)；周圍神經病變 ≥ 3 級則停藥。</p> <p>聯合治療(與 cisplatin)：初始劑量為 $75\text{ mg}/m^2$ (成人) 在隨後的周期中應將 docetaxel 減至 $65\text{ mg}/m^2$；如果需要進一步調整，劑量可減至 $50\text{ mg}/m^2$。</p>	
<p>前列腺癌：降低劑量至 $60\text{ mg}/m^2$</p>	<p>如果低劑量下，副作用持續，則停止治療。</p>

胃癌、頭頸癌：注意：cisplatin 因周圍神經病變、耳毒性和/或腎毒性而降低劑量或延遲治療。

- 出現嗜中性球減少發燒、嗜中性球減少症感染或嗜中性球減少症持續 > 7 天的病人應在所有後續治療週期中接受 G-CSF。儘管使用 G-CSF 可以降低嗜中性球減少併發症，進一步降低劑量至 60 mg/m²（成人）。
- 如果後續週期中還是發生嗜中性球減少併發症，應進一步減少至 45 mg/m²（成人）。
- 出現 4 級血小板減少症的病人應將劑量從 75 mg/m² 減至 60 mg/m²（成人給藥）。如果毒性持續，則停止治療。

4. 藥物交互作用

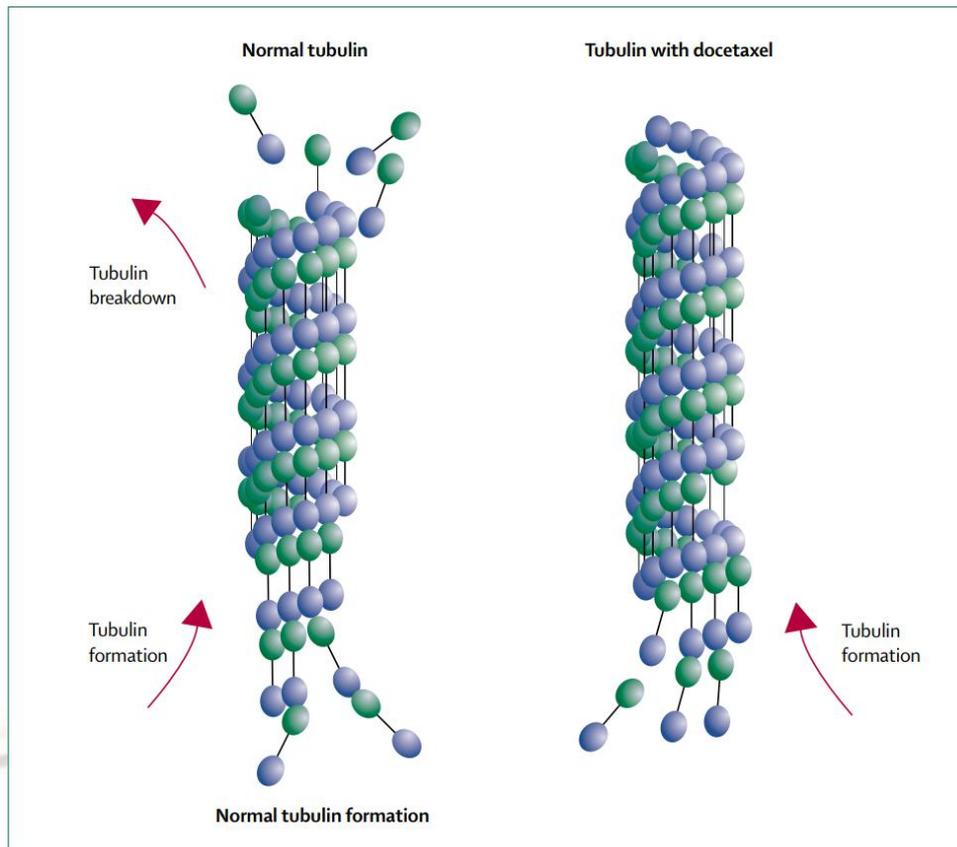
- Substrate of CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential.
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

5. 臨床監控項

- CBC (DC) (轉移性乳癌化療週期第 1 天前)。
- 肝功能 (AST, ALT, ALP, total bilirubin)
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (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。
- 在治療前對於有生殖能力的女性確認妊娠狀態。
- 監測過敏反應 (有紫杉醇過敏史的病人，在開始時需要密切監測)
- 感覺神經症狀、胃腸道毒性 (例如腹瀉、口腔炎、腸炎、嗜中性球減少結腸炎)、皮膚毒性、體液滯留。
- 視力障礙、溢淚、淚小管狹窄。如果出現視力障礙，建議及時進行全面的眼科檢查。
- 腫瘤溶症候群 (治療開始前和治療期間定期)。

6. 機轉

Docetaxel promotes the assembly of microtubules from tubulin dimers, and inhibits the depolymerization of tubulin which stabilizes microtubules in the cell. This results in inhibition of DNA, RNA, and protein synthesis. Most activity occurs during the M phase of the cell cycle.



DOI : [https://doi.org/10.1016/S1470-2045 \(05\) 70094-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045 (05) 70094-2)