

# Fluorouracil (5-Fluorouracil, 5-FU)

## 好復注射劑 1g/20ml

- 一、 **作用機轉：**細胞毒性藥物。結構類似DNA的一種組成成分，參與DNA合成過程，進而製造出錯誤的DNA，造成細胞死亡。還原型葉酸可以幫助穩定5-FU在體內的作用。
- 二、 **致吐性：**輕度致吐(有10-30%的病人會發生嘔吐)
- 三、 **骨髓抑制程度：**白血球減少(4-31%)、血小板減少(<5%)、貧血(<5%)。
- 四、 **注意事項及常見或嚴重副作用：**
  - **心臟血管方面副作用：**心電圖異常、心絞痛、心肌缺血、血栓性靜脈炎。輸注期間若發生胸悶或任何不適時，應立即通知醫護人員。
  - **皮膚方面副作用：**掉髮、皮膚乾燥、搔癢、皮疹、指甲異常、光敏感性、手足症候群。
  - **胃腸方面副作用：**噁心、嘔吐、食慾減退、口腔黏膜破損、腸胃道黏膜破損、腹瀉。上述許多胃腸道症狀都有藥物可緩解。
  - **免疫系統副作用：**全身性過敏反應。
  - **神經系統副作用：**運動失調、眼球震顫、定向力障礙。
  - **眼睛方面副作用：**流淚、畏光、視覺改變。
  - **其它方面副作用：**頭痛，可使用普拿疼等止痛藥來緩解不適症狀。

### 藥師小叮嚀：

1. 手足症候群主要好發於手掌與腳掌的掌面皮膚，包括：疼痛、發紅、腫脹、起小水泡、脫皮，甚至合併發麻或刺痛感。當一開始有發紅現象時，請告知醫師。請不要壓、捏、或按摩。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《手足症候群》的章節。
2. 口腔黏膜破損、腹瀉的自我照護，請參照副作用症狀解釋與自我照護中《口腔黏膜破損》《腹瀉》的章節。
3. 輸注藥物中，如有胸悶，馬上告知醫護人員，需馬上停藥。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後期間3個月，應採有效避孕措施並避免哺乳。
6. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
7. 副作用等級3/4級即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。
8. 臨床監測：CBC 血球計數和血小板（每週期治療之前）、腎功能、肝功能。

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。

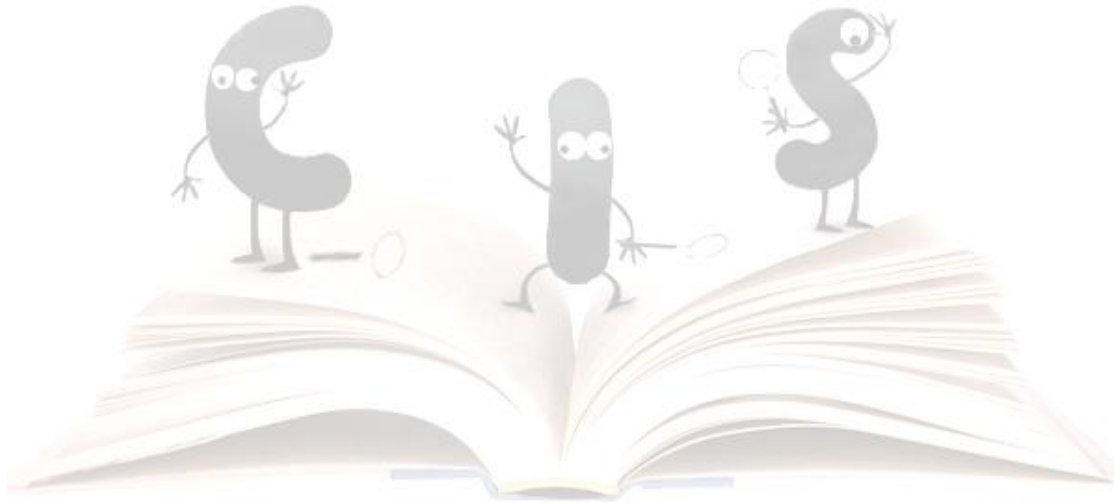
## 藥師 Note

### 1. Indication(適應症):

5FU 是古老的化療藥。用於許多的固體癌。頭頸癌、乳癌、食道癌、胃癌、大腸直腸癌、膀胱癌、子宮頸癌、胰臟癌、膽道癌、肝癌、未知的鱗狀細胞原發癌。

### 2. Dose adjustments (oral route):

- a. 常用劑量：IV 給藥速率因方案而異；請參閱方案。可 IV push, IV bolus, or as a continuous infusion。5FU 具刺激性；避免外滲。
- b. 腎功能調整：無須劑量調整（除洗腎 50% of standard dose following hemodialysis)
- c. 肝功能調整：Bilirubin >5 mg/dL: Avoid use.



### 3. 常見的副作用處理：

表現	處理
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>皮膚毒性</b>：2 級或 3 級掌 palm 紅斑感覺異常（手足症候群）</li> <li>● <b>胃腸道毒性</b>：3 級或 4 級腹瀉；3 或 4 級粘膜炎</li> <li>● <b>血液毒性</b>：4 級骨髓抑制</li> </ul>	<p>停藥（副作用等級降至 1 級以下。降低劑量再開始恢復使用）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 5-FU 以 24 小時靜脈輸注時，腹瀉副作用較常見。Bolus 給藥則是骨髓抑制副作用，劑量建議不超過 750mg/m<sup>2</sup>。</li> <li>2. 5-FU 的手足症候群不常見。通常使用局部類固醇軟膏給予症狀治療，可和尿素（urea）軟膏交替合併使用，少數研究指出口服維生素 B6(pyridoxine)每天 50-150mg 可能有幫助，僅在極少數的嚴重情形下會使用口服類固醇。手足症候群處理，請參照《副作用症狀解釋與自我照顧》“藥師處理”部分。</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>心臟血管毒性</b>：心絞痛、MI / 局部缺血、心律不整或心臟衰竭（無冠心病或心肌功能障礙病史的病人）</li> <li>● <b>中樞神經系統毒性</b>：急性小腦症候群、精神錯亂、神志不清、共濟失調或視覺障礙。</li> <li>● <b>高氨血症腦病變</b></li> </ul>	<p>停藥。不建議再使用。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 病人如有心絞痛的症狀（胸悶、呼吸困難），應馬上停藥。可以給與舌下 NTG（Nitroglycerin）。</li> <li>2. 若有意識變化，應停藥，並檢查血中 ammonia 數值。</li> </ol>

### 4. 藥物/藥物/食物交互作用：

- Inhibits CYP2C9 (weak)
- 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。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

## 5. 警告/注意事項與不良反應有關的處理：

- **骨髓抑制**：Fluorouracil 可引起嚴重和致命的血液學毒性（中性顆粒球減少，血小板減少和貧血）。中性顆粒球最低點通常在給藥後 9 至 14 天之間發生。在每個治療週期之前，則應每週監測一次血液計數，並根據臨床情況進行監測。4 級血液學毒性情況下，禁用 Fluorouracil；當血球計數降至 1 級或更低時，再開始下一週期治療，但需減量。
- **心臟毒性**：基於上市後的報告，fluorouracil 可能引起心臟毒性（心絞痛，MI / 局部缺血，心律不整和心臟衰竭）。心臟毒性的危險因素包括連續靜脈輸注（相對於靜脈推注）和冠狀動脈疾病。已發生心臟毒性，禁止使用 fluorouracil。尚未確定在心臟毒性情況恢復後，再使用 fluorouracil 的風險。在美國心臟協會(AHA) 聲明，fluorouracil 已被確定為可能導致可逆性的直接心肌毒性或加重潛在的心肌功能障礙(中度/嚴重)的藥物(AHA [2016 年])。
- **胃腸道毒性**：fluorouracil 與嚴重腹瀉有關。3 級或 4 級腹瀉，暫停治療，直到症狀降至 1 級或更低。再開始下一週期治療，但需減量。必要時進行補液，電解質補充和/或止瀉治療。fluorouracil 可能會發生粘膜炎、口腔炎或食道咽喉炎（可能導致粘膜炎潰瘍）。據報導，連續靜脈輸注發生粘膜炎的機率更高。3 或 4 級粘膜炎下，停用 fluorouracil，一旦粘膜炎降至 1 級或更低，再開始下一週期治療，需降低劑量。
- **手足症候群**：fluorouracil 與手掌-足底紅斑感覺異常(hand-foot syndrome; HFS) 有關。HFS 的症狀包括刺痛感、疼痛、腫脹、紅腫伴壓痛和脫屑。當連續輸注 fluorouracil（與靜脈推注相比）時，HFS 更常見，據報導在先前接受過化療，HFS 的發生頻率更高。HFS 的發作通常在 fluorouracil 給藥後 8 至 9 週，儘管可能較早發生。啟動 HFS 症狀緩解的支持治療。2 級或 3 級 HFS，停用 fluorouracil；當 HFS 降至 1 級或更低時，再開始下一週期治療，需降低劑量。
- **高氨血症腦病變**：在沒有肝臟疾病或其他可確定原因的情況下，fluorouracil 可能導致高氨血症腦病變（上市後報告）。高氨血症性腦病變的症狀（精神狀態改變、精神錯亂、神志不清、昏迷或



共濟失調，伴有血清氨濃度升高)，發生時間在 fluorouracil 輸注開始後的 72 小時內。停用 fluorouracil，並開始降低氨血症的治療(lactulose 治療)。在解決高氨血症性腦病變後，再重新投 fluorouracil 的風險尚無定論。

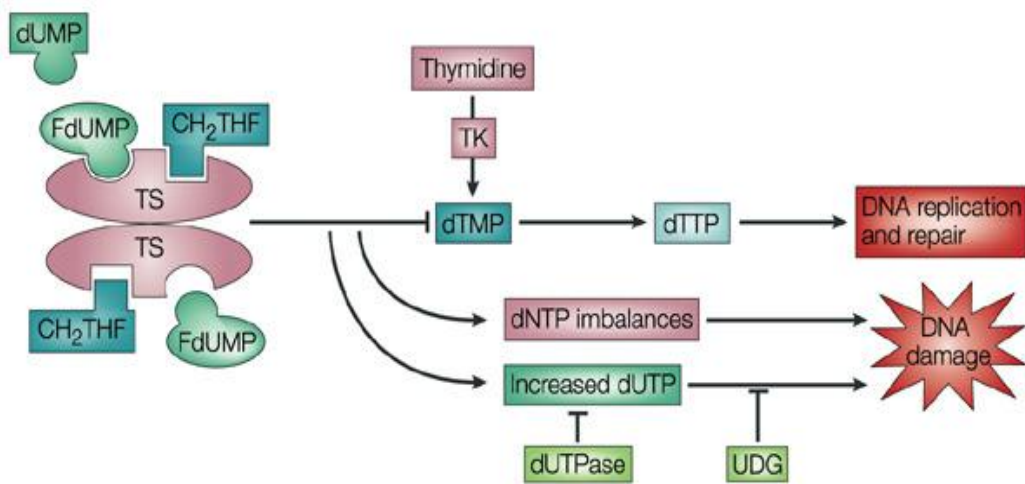
- **神經毒性**：fluorouracil 可能引起神經系統毒性，包括急性小腦綜合徵和其他神經系統事件（上市後報告）。神經系統症狀包括神志不清、共濟失調或視覺障礙。在神經毒性緩解後，是否再恢復使用 fluorouracil 的風險的數據不足。
- **與疾病有關的問題**：
  - **Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 缺乏症**：患有純合或雜合 DPD 基因突變而導致完全或幾乎完全沒有 DPD 活性的病人，會增加發生早發性急性毒性風險，並有嚴重的危及生命或致命的不良反應（如粘膜炎、腹瀉、中性顆粒血球減少、神經毒性）。對有部分 DPD 缺乏的病人，發生嚴重危及生命或致命不良反應的風險也可能增加。根據臨床評估，對有急性早期發作或異常嚴重毒性的病人，應永久停用 fluorouracil。

## 6. 臨床監測項目

- CBC 血球計數和血小板（每週治療之前）、腎功能、肝功能、INR, and prothrombin time（病人接受 warfarin）。
- 監測是否手足症候群 palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome、心臟毒性、中樞毒性( CNS toxicity)、黏膜炎(stomatitis)、腹瀉(diarrhea)、hyperammonemic encephalopathy
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗原（anti-HBs）與抗體。有慢性或過去有 HBV 感染的檢驗後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

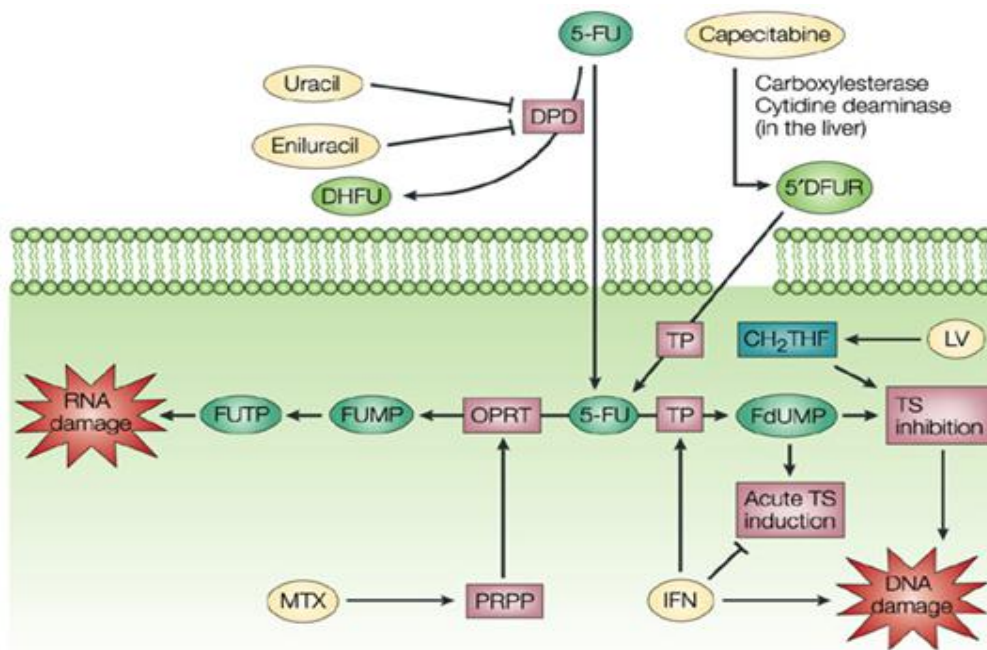
## 7. Mechanism

Fluorouracil is a pyrimidine analog antimetabolite that interferes with DNA and RNA synthesis; after activation, F-UMP (an active metabolite) is incorporated into RNA to replace uracil and inhibit cell growth; the active metabolite F-dUMP, inhibits thymidylate synthetase, depleting thymidine triphosphate (a necessary component of DNA synthesis).



Nature Reviews | Cancer





Nature Reviews | Cancer

