

常見適應症 (藥物於 1996 年 FDA 允許上市)

- 對轉移性和輔助大腸直腸癌 (CRC) 化療的歷史回顧。Heidelberger 及其同事在 1957 年發現 (5-FU)、隨後發現 leucovorin 會增強 5-FU 細胞毒性、新型化療藥物的出現，topoisomerase I inhibitor: irinotecan, the platinum-containing agent oxaliplatin, and the 5-FU prodrug capecitabine。聯合式治療應運而生 FOLFOX (5-FU/leucovorin and oxaliplatin) and FOLFIRI (5-FU/leucovorin and irinotecan) 也已經成為治療轉移性 CRC 的有效治療方案，晚期大腸直腸癌總生存期約為 2 年。當作輔助治療時，FOLFOX 還可以提高生存率與復發率，也是目前的治療準則。另外標靶藥物包括 bevacizumab (血管生成阻斷劑) 與 cetuximab/panitumumab (表皮生長因子受體)，也可以增加總體反應率。隨著進入個性化癌症醫學時代，新型抗腫瘤藥物和治療準則的發展，但目前輸注 5-FU/leucovorin 的化療仍然是 CRC 病人治療的基石。
- 另外在非官方核准適應症(off-label use)，臨床研究證實其有效用途適應症有：子宮頸癌（復發性或轉移性）、中樞神經系統腫瘤、（復發性膠質母細胞瘤）、食道癌（轉移性或局部晚期）、尤文氏肉瘤 (Ewing sarcoma)（復發性或進展性）；胃癌（轉移性或局部晚期）；非小細胞肺癌（晚期）；卵巢癌（復發）；胰腺癌（晚期或轉移性）；胰腺癌（輔助治療）；小細胞肺癌（擴散期）；小細胞肺癌（局限期）；未知的原發性腺癌。

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Colorectal cancer, metastatic (in combination with fluorouracil and leucovorin): IV: Six-week (42-day)	Phase III RTC Group 1, (226 pts): Irinotecan Group 2 (226 pts): LV 20mg/m ² /5FU 500mg IV bolus Group 3 (231 pts) : LV 20mg/m ² /5FU 425mg/m ² IV bolus, Irinotecan 125mg/m ² NEJM https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22N+Engl+J+Med%22%5BTitle+Abbreviation%5Dhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11006366/ 2000 Sep 28;343(13):905-14.	PFS 7.0 (group 3)vs. 4.3 months (group 1,2); P=0.004, RR (39% vs. 21% , P<0.001), Os (14.8 vs. 12.6 months; P=0.04). Irinotecan is similar to 5FU/LEU AE : Grade 3 (severe) diarrhea during irinotecan, fluorouracil	Irinotecan :125 mg/m ² over 90 minutes on days 1, 8, 15, and 22; to be given in combination with bolus leu/5FU
FOLFIRI vs the oxaliplatin/ LV/ FU (FOLFOX4) in previously untreated patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol . 2005 Aug 1;23(22):4866-75.	Phase III RTC 360 pts (chemotherapy-naïve) Arm A (178 pt) : FOLFIRI . FOLFOX4 (182 pts): oxaliplatin 85 mg/m(2) on day 1 with LV5FU2 regimen). LV5FU2 : 2-week cycles of 200 mg/m ² leucovorin plus and a bolus injection of 5-fluorouracil (5-FU; 400 mg/m ²) intravenously on	ORR : were 31% in arm A vs 34% in arm B ; P = .60). TTP ; 7 v 7 months DOR: (9 v 10 months) OS : 14 v 15 months AR: mild in both groups: alopecia and gastrointestinal disturbances were the most common toxicities in arm A; thrombocytopenia and	FOLFIRI: irinotecan 180 mg/m(2) on day 1 with LV 100 mg/m(2) as a 2-hour infusion before FU 400 mg/m(2) bolus , and FU 600 mg/m(2) as a 22-hour infusion bolus

	day 1, followed by a 46-hour continuous infusion of 5-FU (2,400 mg/m ²)	neurosensory were the most common toxicities in arm B.	injection on days 1 and 2
--	---	--	---------------------------

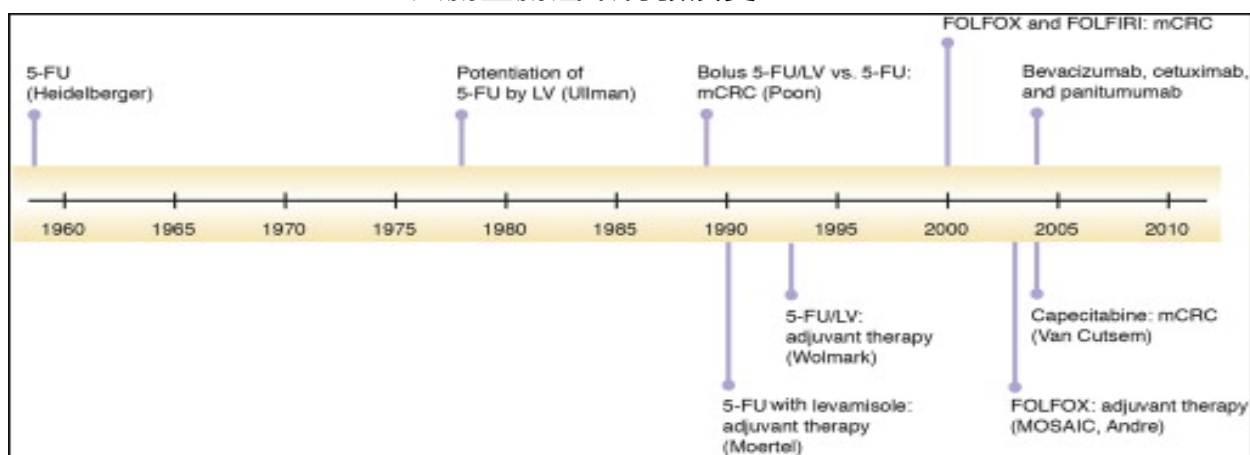
mTTP : median time to progression ; ORR: Overall response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, DOR : duration of response, OS : overall survival, DC : Disease control, RCT: randomized controlled trial, AR :adverse reaction.

TABLE 1. TREATMENT REGIMENS.*

REGIMEN	STARTING DOSE	SCHEDULE
Irinotecan Leucovorin Fluorouracil	125 mg/m ² of body-surface area intravenously over a 90-minute period 20 mg/m ² as an IV bolus 500 mg/m ² as an IV bolus	Each one given weekly for 4 weeks every 6 weeks
Leucovorin Fluorouracil	20 mg/m ² as an IV bolus 425 mg/m ² as an IV bolus	Each one given daily for 5 days (on days 1–5) every 4 weeks
Irinotecan alone	125 mg/m ² intravenously over a 90-minute period	Given weekly for 4 weeks every 6 weeks

*For each regimen, the agents are listed in the order in which they were administered. IV denotes intravenous.

大腸直腸癌藥物發展史



作用機轉

細胞毒性藥物。喜樹鹼的類似物，可以抑制細胞分裂過程中所需的一種酶，進而造成 DNA 雙股斷裂和細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐(有 30-90%的病人會發生嘔吐)
- 骨髓抑制程度：視藥品劑量而定。白血球減少(63-97%；3/4 級 14-28%)、貧血(60-97%；3/4 級 5-7%)、嗜中性白血球減少(30-96%；3/4 級 14-31%)、血小板減少(33-96%；3/4 級 1-4%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：血管擴張(9-11%)、低血壓(6%)、水腫(10%)
2. 皮膚系統：掉髮(43-60%)、皮疹(13-14%)
3. 代謝及內分泌系統：體重減輕(30%)、脫水(15%)
4. 胃腸系統：噁心(67-86%)、嘔吐(45-67%)、食慾減低(34-55%)、便秘(30-44%)、腹痛(17-68%)。腹瀉(與劑量有關)，可分為早發性或晚發性腹瀉。早發性腹瀉(43-51%；3/4級7-22%)，通常於給藥時或給藥後立即發生，可能持續5-7天；晚發性腹瀉(72-88%；3/4級14-31%)，通常於給藥超過24小時後發生。不論早發性或晚發性腹瀉，需要給予藥物治療，臨床症狀都可以得到良好的控制。
5. 肝臟系統：黃疸指數升高 (84%)、ALP (13%)，停藥可恢復。
6. 免疫系統：感染(14%)
7. 肌肉骨骼系統：背痛(14%)、肌肉不正常收縮、肌肉抽筋。可使用普拿疼等止痛藥來緩解不適症狀。
8. 神經系統：頭暈、無力(12-76%)
9. 腎臟系統：急性腎衰竭(< 1%) 主要是嚴重腹瀉，導致脫水所致。
10. 呼吸系統：鼻炎(16%)、呼吸困難及咳嗽(17-22%)、肺炎(4%)
11. 其它：發汗(16%)

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

- 對於之前接受過盆腔/腹部放療、體能狀態為 2 或已知 UGT1A1*28 等位基因純合子的病人，應考慮將起始劑量直接降一級 (後續劑量/調整應基於個體耐受性)。irinotecan (傳統) 和 irinotecan liposome 微脂體注射劑之間不可互換。
- 預防給藥：對於有膽鹼症狀 (例如，流涎增加、鼻炎、瞳孔縮小、出汗、腹部絞痛) 或早發性腹瀉的病人，考慮預先用藥 atropine 0.25 至 1 mg IV 或 SubQ。Irinotecan 屬中度致吐性；建議使用止吐藥來預防噁心和嘔吐 (ASCO 2020)。
- 腎功能調整
 - 腎功能不全：無劑量調整建議；謹慎使用。
 - 透析：不推薦用於洗腎病人；然而文獻建議將每週劑量從 125 mg/m² 減少到 50 mg/m²，並在血液透析後或非透析日給藥。
- 肝功能不全
 - 膽紅素 1.5 至 3 mg/dL: 給予 75% 藥劑量
 - 膽紅素 1.5 至 3 mg/dL ULN: 劑量從每 3 週 350 mg/m² 減少到每 3 週 200 mg/m²
- 依據副作用調整：藥物可以依病人情況，每週給藥一次、兩週給藥一次、三週給藥一次。劑量也會依單一給藥、聯合給藥而不同。劑量與調整，請依原本研究 protocol。

副作用發生	biweekly
開始劑量	180 mg/天
第一階調降劑量	開始 150 mg/天
第二階調降劑量	開始 120 mg/天
第三階調降劑量	降~20%

大腸直腸癌: 聯合方案下: 劑量調整建議

(CTCAE, 又稱常見毒性標準等級)	During a Cycle of Therapy	在後續治療週期開始時 (完全恢復後) · 與前一週期的起始劑量相比
無毒性作用	維持劑量	維持劑量
Neutropenia (嗜中性球減少)		
Grade 1 (1,500 to 1,999/mm ³)	維持劑量	維持劑量
Grade 2 (1,000 to 1,499/mm ³)	降一級	維持劑量
Grade 3 (500 to 999/mm ³)	停藥直到 ≤ 2 級, 降一級	降一級
Grade 4 (<500/mm ³)	停藥直到降為 ≤ 2 級, 然後降二級	降二級
Neutropenic Fever (grade 4 neutropenia and ≥ grade 2 fever)	停藥直到恢復, 然後降二級	
其他血液毒性	治療過程中和後續治療開始時白血球減少症或血小板減少症的劑量調整也基於 NCI 毒性標準, 並且與上述針對嗜中性球細胞減少的推薦相同。	

大腸直腸癌: 聯合方案下: 劑量調整建議

(CTCAE, 又稱常見毒性標準等級)	During a Cycle of Therapy	在後續治療週期開始時 (完全恢復後) , 與前一週期的起始劑量相比
Diarrhea 腹瀉		
Grade 1 (比治療前多 2 到 to 3 次腹瀉)	延遲給藥直到恢復 , 給相同劑量	維持劑量
Grade 2 (比治療前多 4 到 6 次腹瀉)	停藥直到恢復至基礎值 , 然後降一級給藥。	維持劑量
Grade 3 (比治療前多 7 到 9 次腹瀉)	停藥直到恢復至基礎值 , 然後降一級給藥。	降一級 ↓
Grade 4 (比治療前多 ≥10 次腹瀉)	停藥直到恢復至基礎值 , 然後降一級給藥。	降二級
Other Nonhematologic Toxicities 其他非血液毒性		
Grade 1	維持劑量	維持劑量
Grade 2	Omit dose until resolved to ≤ grade 1, then ↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 3	Omit dose until resolved to ≤ grade 2, then ↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
Grade 4	Omit dose until resolved to ≤ grade 2, then ↓ 2 dose levels	↓ 2 dose levels
Mucositis and/or stomatitis	Decrease only 5-FU, not irinotecan	Decrease only 5-FU, not irinotecan

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 骨髓抑制

副作用	處理
■ 據報導，藥物曾經引起嚴重的嗜中性白血球低下，進而併發敗血症而死亡。若發生嗜中性白血球低下引起的併發症，應及時使用抗生素治療。 ■ 另外，曾接受過骨盆腔/腹部放射治療的病人，也容易發生嚴重骨髓抑制；接受過骨盆腔/腹部放射治療的病人，若每週接受 irinotecan 治療，發生 3 級或 4 級嗜中性白血球低下的風險更高。有限的數據指出，對於正在進行放射治療的病人，不推薦同時進行 irinotecan 治療。	■ 如果出現嗜中性白血球低下、或絕對計數 $<1,000/\text{mm}^3$，則應暫時停止治療；等待恢復到嗜中性白血球計數 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 後，再減少劑量加以治療。

➤ Diarrhea Irinotecan 引起的腹瀉，依照發生時間不同可分成兩種，分別有不同的處理方法

早發性腹瀉	晚發性腹瀉
■ 所有等級發生率為 60 - 90%，grade 3 - 4 發生率為 20 - 40%。通常在注射當中或停藥後會馬上發生，並持續 5 至 7 天。一般認為是 cholinergic mediated event，可能嚴重。若沒有任何臨床禁忌，術前用藥可給予 Atropine 0.25 - 1 mg IV 或 SC。下一個療程必須在沒有使用任何止瀉藥、且完全沒有腹瀉的情況下，超過 24 小時，才可進行。 ■ 在給予 irinotecan 後，可能發生腹瀉與腹痛，常伴隨流淚、出汗、視力模糊與流口水。一般認為 irinotecan 的胃腸副作用來自 cholinergic 作用。主要是活性代謝物 SN-38 引起。	■ 源自分泌機轉，可能是 epithelial cells 改變。 ■ 多發生在 irinotecan 給藥 24 小時後，最嚴重的話可能致命。若一開始出現腹瀉，應馬上投予 loperamide 4 mg 一次，之後每兩小時給 2 mg，直到腹瀉停止超過 12 小時。夜間可以每 4 小時給 loperamide 4 mg。不建議將 loperamide 當作預防性藥物。如果 loperamide 治療無效，應考慮 octreotide 200-500mcg，每 8 小時一次，持續 2-3 天。

■ 預防嘔吐：可給予 5-HT₃ antagonists (e.g. ondansetron) 加上 diphenhydramine 來預防症狀或降低嚴重度。 ■ 嚴重腹瀉可以用 loperamide、diphenoxylate 或 scopolamine 治療。	■ 腹瀉時，請監測體液和電解質狀態。如果有腸阻塞、發燒、嚴重白血球低下，需給予抗生素治療。 ■ 若病人使用軟便藥，在給藥期間應停止使用軟便藥。
--	--

➤ Extravasation 外滲

副作用	處理
Irinotecan 是一種血管刺激劑	應避免外滲；若發生外滲，建議可使用無菌水沖洗外部部位，並且冰敷。

➤ Hypersensitivity 過敏反應

副作用	處理
發生嚴重的過敏反應	應密切觀察；一旦發生過敏反應，應停止治療。

➤ 肺毒性

副作用	處理
■ 不管單一用藥治療、或合併其他藥物治療，都發生過類似間質性肺炎 (IPD) 的致命病例。造成肺毒性的危險因素包括既有的肺部疾病、使用肺毒性藥物、放射治療和白血球生成素。 ■ 具有以上危險因素的病人，在使用 irinotecan 治療前、及治療期間，應密切監測他們的呼吸道症狀。及時評估肺部基礎值、狀況或任何新發肺部症狀（如呼吸困難、咳嗽、發燒）的漸進性變化。	■ 若診斷出間質性肺炎 (IPD)，則立即停止所有化療。

- 病人有 homozygous/heterozygous 的 UGT1A1*28 allele:

副作用	處理
■ UGT1A1*28 等位基因純合子的病人發生嗜中性白血球低下的風險較高；可考慮將單方藥物或合併治療的初始劑量、減低至少一個劑量。 ■ UGT1A1*28 等位基因的雜合子攜帶者，發生嗜中性白血球低下的風險也較高；然而，大多數病人可耐受正常的起始劑量。	■ 儘管臨床上建議對經歷過毒性的病人應減少劑量，但在臨床上，也用以測試確定 UGT 表現型 (phenotype)。

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

- CBC、血小板計數和 Hb；膽紅素，電解質（嚴重腹瀉）。
- 使用前評估懷孕狀態（在具有生殖潛力的女性中）。
- 監測膽鹼能反應 (cholinergic reactions)；監測腹瀉、脫水狀態；
- 監測肺毒性或過敏反應的症狀
- 監測輸注部位是否有發炎跡象並避免外滲。
- 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。

機轉

Irinotecan 其活性代謝物 (SN-38) 會可逆地與 topoisomerase I-DNA 複合物結合，防止已分開 DNA 鏈再重新連接，導致已切分開複合物和雙鏈 DNA 斷裂的積累。由於哺乳動物細胞不能有效地修復這些斷裂，主要是這類藥物專一性針對在 S 期細胞週期，引導終止細胞的複製，導致細胞死亡。

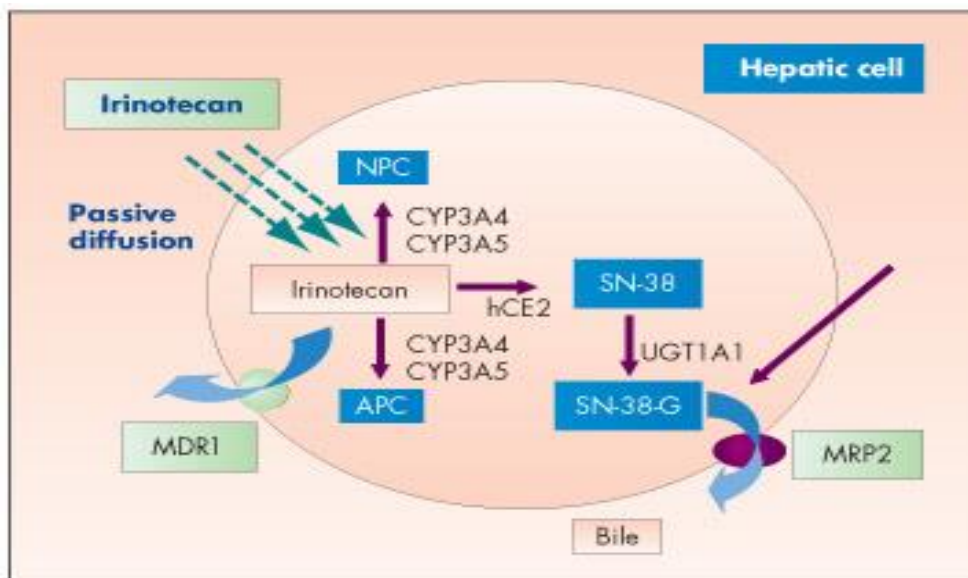
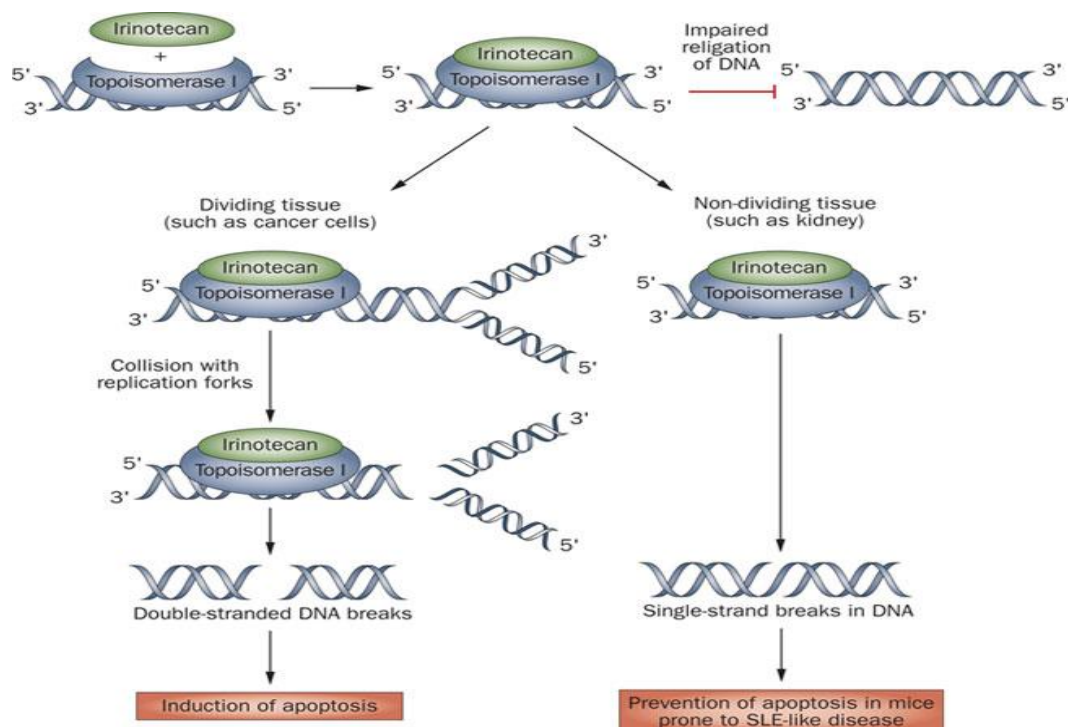


Figure 2. Main metabolic and transport pathways of irinotecan involving polymorphic proteins. Activation to SN-38 occurs by the action of carboxylesterases hCE1 and hCE2 while deactivation to SN-38 glucuronide (SN-38G) is mainly mediated by uridino-glucuronosyl transferase isoform 1A1 (UGT1A1). In intestine, SN-38G could be hydrolyzed back to SN-38 by bacterial β -glucuronidase (β -Glu). Irinotecan is also degraded through oxidative reactions to APC and NPC metabolites by the cytochrome p450 isoforms 3A4 and 3A5 (CYP3A4-5).



藥師小叮嚀

1. IV：通過靜脈輸注給藥 90 分鐘。
2. 預防給藥：此藥會有流口水、鼻炎、瞳孔縮小、出汗、腹部絞痛或早發性腹瀉的預防治療。給予 Atropine 0.25 至 1mg 靜脈或皮下注射作為預防治療。
3. 腹瀉處理：治療晚期腹瀉的方案是在腹瀉開始時口服 loperamide 4 mg，然後每 2 小時口服 2 mg（或夜間每 4 小時 4 mg），直到 12 小時內都沒有排便。如果腹瀉復發，則重複給藥。Loperamide 不應連續使用超過 48 小時。腹瀉時請按照醫師指示服用止瀉藥如 Loperamide 直到止瀉滿 12 小時，並補充水分的攝取。請參照癌症用藥(民衆版) 癌症用藥自我照顧《腹瀉》的章節。
4. 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（6 個月）應採有效避孕措施並避免哺乳。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 7 天後才可進行哺乳。
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人。
7. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，如有發生此情形請盡速就醫。
8. 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。
9. 臨床監測項目: 血球計數、腹瀉、輸注時過敏或有外滲跡象。