

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
方麗華藥師審閱

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 m²: Administer 75% 原本劑量
 - ✓ GFR 40 to 49 mL/minute/1.73 m²: Administer 50% 原本劑量
 - ✓ GFR <40 mL/minute/1.73 m²: 不建議
 - 目的：緩和 (起始劑量)
 - ✓ GFR 50 to 59 mL/minute/1.73 m²: Administer 75% 原本劑量
 - ✓ GFR <50 mL/minute/1.73 m²: 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/m²) (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。

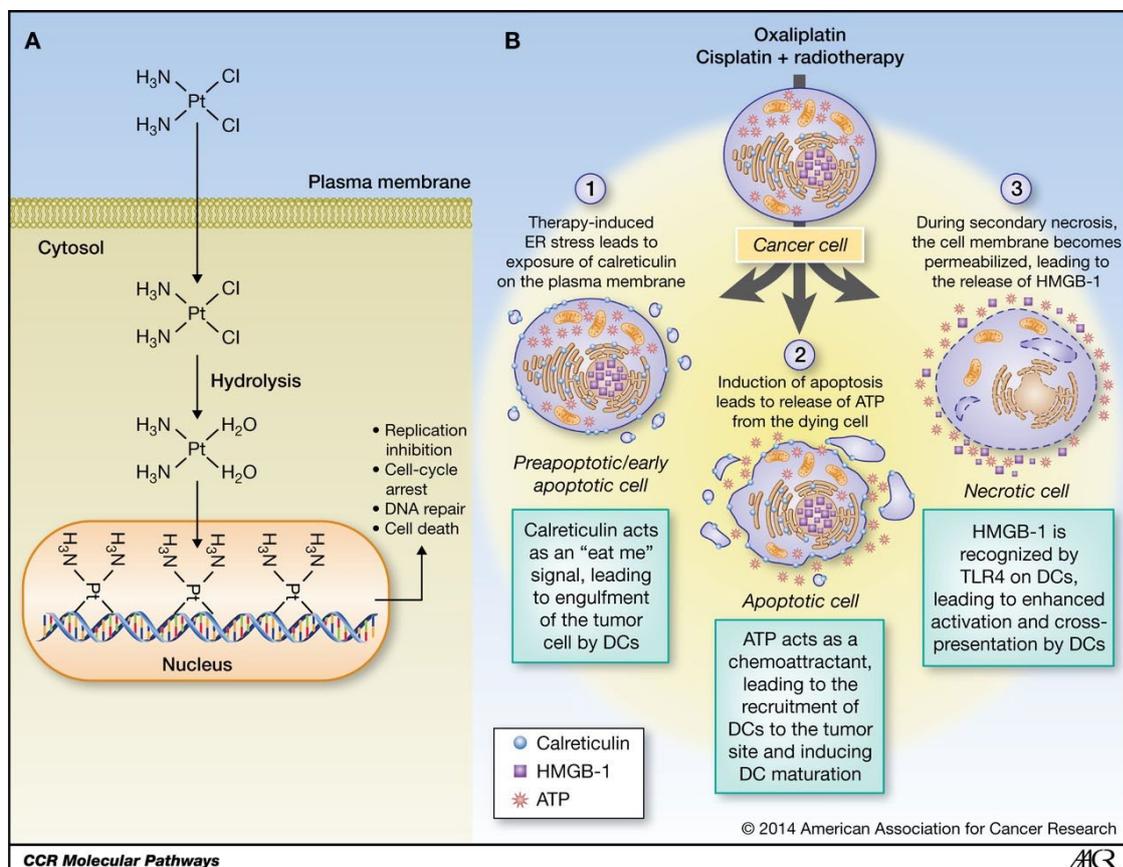
藥物交互作用

- 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. 白金類化療藥物可誘導一種具有免疫原性且不依賴 DNA 結合效應的細胞死亡。圖A· platinum 誘導細胞死亡的經典途徑。Platinum化合物進入細胞並與 DNA 結合，活化 DNA 修復機制並誘導細胞凋亡。圖 B· Platinum化合物也與許多細胞蛋白質相互作用，調節多種訊號傳導途徑。這導致了免疫原性細胞死亡的三個特徵的表現：(1) Platinum化合物進入細胞並導致內質網壓力反應，從而導致鈣網蛋白暴露在細胞表面。這是向樹突狀細胞 (DC) 和巨噬細胞發出的「吃我」訊號。(2) Platinum化合物誘導細胞外間隙中的凋亡細胞釋放ATP，將DC召集至腫瘤部位並誘導其活化。(3) 這個過程最終導致正在經歷繼發性壞死的細胞核釋放 HMGB-1(High mobility group box 1 protein)，這進一步增強了 DC 的活化和交叉傳遞 (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。
8. 若發現有以下的症狀出現,請立即與您的醫師聯繫
 - 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
 - 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)
 - 感染徵狀:發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛
 - 請注意自己聽覺及視力的變化。
 - 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。
 - 周邊神經感覺異常:麻木感、刺痛感、手、手臂、腿、腳有灼痛感。
 - 異常出血、瘀青、感覺非常疲倦或虛弱。

藥師小叮嚀。

9. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - 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。
 - 掉髮 (在停藥後就會慢慢回復)
 - 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
12. 確定每 4 小時至少有 400 ML 尿量與回家後連續 2 天每日喝 2000-3000ML 水。

