

常見適應症 (於 1969 年 FDA 允許上市) : AML, ALL, 淋巴癌, 腦膜白血病

➤ 歷史重要發展事件

Cytarabine (ara-C) 是廣泛用於治療急性骨髓白血病 (AML) 的化療藥；作用是抑制快速分裂細胞中的 DNA 合成，從而導致細胞死亡。Ara-C 作為 AML 治療藥物的開發，經歷一場漫長而持續的過程，沿途有幾個重要的里程碑。

1960 年代的早期研究顯示，Ara-C 可有效誘導 AML 患者緩解。然而使用的初始劑量相對較低，反應率並不令人滿意。在接下來的幾十年裡，研究人員開始探索在 AML 治療中使用更高劑量的 Ara-C，取得了一些有希望的結果。

在 1980 年代，the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 進行了一系列研究，比較低劑量 Ara-C (LDAC) 和高劑量 Ara-C (HDAC) 用於 AML 治療的前導期和鞏固期。這些研究顯示 HDAC 在誘導完全緩解方面比 LDAC 更有效，反應率約為 50-60%，而 LDAC 為 10-15%。然而，HDAC 也有較高的毒性副作用，特別是骨髓抑制（血細胞生成減少），並且需要支持性護理照顧，例如施打生長因子和輸血。

儘管 HDAC 的毒性增加，但它已成為 AML 前導期(induction)和鞏固(consolidation)期治療的標準。大多數方案在前導期會聯合使用低劑量 Ara-C 和 anthracycline (e.g., daunorubicin or idarubicin)，續用高劑量 Ara-C 進行鞏固治療。具體劑量和時間表可能會因病人因素（如年齡、合併症和疾病風險類別）而異。

近年人們對 LDAC 作為 AML 的治療選擇重新產生了興趣，特別是對於可能無法耐受 HDAC 的方案的老齡或身體不適的病人。研究顯示 LDAC 可以在一部分病人在前導期治療後得到緩解，約 10-30% 之間緩解率。然而緩解持續時間通常比 HDAC 的方案短，並且 LDAC 不被認為有治愈性。LDAC 的毒性因低於 HDAC，可以在門診進行治療給藥。總之，Ara-C 作為 AML

治療藥物的開發進展，涉及從療效有限的低劑量到毒性增加但反應率提高的高劑量。基於 HDAC 的方案目前是 AML 前導和鞏固治療的標準，但 LDAC 可能在某些特定病人有其角色。

低劑量 cytarabine (LDAC) 與 anthracyclines 的組合療法是 AML 治療中的另一種常用方案。以下是一些相關研究的比較：

治療效果：一些研究發現，LDAC 與 anthracyclines 的組合療法可以有效地誘導 AML 病人達到完全緩解。一項回顧性研究發現，LDAC 與 anthracyclines 的組合療法的完全緩解率約為 30% 至 40%。另一項前瞻性研究發現，LDAC 與 anthracyclines 的組合療法的完全緩解率為 37%。

生存期：一些研究表明，LDAC 與 anthracyclines 的組合療法可以改善病人無疾病生存期和總生存期。一項前瞻性研究發現，LDAC 與 anthracyclines 的組合療法的 5 年無疾病生存期為 22%，總生存期為 28%。

總體而言，LDAC 與 anthracyclines 的組合療法是 AML 治療中的另一個常用方案。儘管其治療效果和生存期表現較 HDAC 與 anthracyclines 的組合療法差，但其毒性和不良反應相對較輕，因此適合一些較為老弱的病人。

高劑量 Ara-C (HDAC) 與 anthracyclines 的組合是急性骨髓性白血病 (AML) 治療中的標準方案之一。以下是一些相關研究的比較：

治療效果：多項研究顯示 HDAC 與 anthracyclines 的組合療法可以有效地誘導 AML 病人達到完全緩解。一項回顧性研究顯示，HDAC 組合療法的完全緩解率約為 60%，而僅使用 HDAC 的完全緩解率為 50%。另一項前瞻性研究發現，HDAC 與 Anthracycline 的組合療法的完全緩解率高達 72%。

生存期：一些研究顯示，HDAC 與 anthracycline 的組合療法與較長的無疾病生存期和總生存期有關。一項大型回顧性研究發現，接受 HDAC 與 anthracycline 患者的 5 年無疾病生存期和總生存期分別為 35% 和 40%，而僅使用 HDAC 的患者的 5 年無疾病生存期和總生存期分別為 20% 和 25%。

不良反應：HDAC 與 Anthracycline 的組合療法通常與較高的毒性和不良反應有關。最常見的不良反應包括骨髓抑制（骨髓細胞生成減少）、消化系統副作用、心臟毒性和感染等。然而，一些研究表明，適當的支持性治療可以減輕這些不良反應。

Ara-C 的高劑量和低劑量定義如下：

■ 高劑量 Ara-C (HDAC)：指每天投予約 1000 mg/m² 至 3000mg/m²，通常使用於 AML 治療的前導期和/或鞏固期。HDAC 的給藥方式包括靜脈注射(bolus)和靜脈輸注(infusion)。

■ 低劑量 Ara-C (LDAC)：通常指每天投予約 20mg/m² 至 75mg/m² 的 Ara-C，可用於 AML 的前導期和/或鞏固期。LDAC 的給藥方式包括皮下注射、靜脈注射和靜脈輸注。與 HDAC 相比，LDAC 的劑量較低，並且通常需要更長的治療時間。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
N Engl J Med 2011; 364:1027- 1036	Pts (18- 60 years of age, (median, 49) with AML The intermediate-dose group, pts : 431 cytarabine 200 mg/m² IV infusion for 24 hours during cycle 1 of induction therapy and 1000 mg /m² by infusion for 3 hours twice daily during cycle 2 of induction therapy. The high-dose group Pts : 429 Cyrtarabine dose-escalated regimen of 1000 mg of cytarabine/m² every 12 hours in cycle 1 and 2000 mg/m² twice daily in cycle 2. Patients with a complete response did not	At a median follow-up of 5 years No significant differences in CR, EFS, OS, between the intermediate-dose group and the high-dose group CR (complete remission): 80% vs 82% event-free survival at 5 years (34% and 35%) overall survival : 40% vs 42%). High-dose cytarabine provided no clear advantage in any prognostic subgroup. The high-dose treatment resulted in higher incidences of grade 3 and grade 4 toxic effects (in cycle 1), prolonged hospitalization, and delayed neutrophil recovery (in cycle	The intermediate-dose group : cytarabine 200 mg/m² IV infusion for 24 hours during cycle 1 of induction therapy and 1000 mg /m² by infusion for 3 hours twice daily during cycle 2 of induction therapy. The high-dose group Cyrtarabine dose-escalated regimen of 1000 mg of cytarabine/m² every 12 hours in cycle 1 and 2000

	receive additional cytarabine but received consolidation therapy in a third cycle of chemotherapy (mitoxantrone–etoposide) or underwent autologous or allogeneic stem-cell transplantation.	2) and platelet recovery (in cycles 2 and 3).	mg/m2 twice daily in cycle 2.
--	---	---	-------------------------------

* mPFS: median progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival RCT :Randomized controlled trial , ADR : adverse drug reaction,

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (有 10%-30%的病人會發生嘔吐) ，高劑量屬中度致吐 (有 30%- 90%的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：度至高度抑制。依給藥的劑量或輸注的速度。

注意事項及常見副作用

- Cytarabine 症候群表現有發燒、肌肉痛、骨頭痛、丘疹、結膜炎、疲倦，偶有胸痛。可開始於給藥後 6-12 小時。多發生於高劑量下，偶有在低劑量下亦會發生。在停藥 24 小時後會緩解。可用皮質類固醇治療。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 因免疫力降低，可能增加感染的危險。
 2. 通常白血球會在給藥後降低，如果有任何感染的症狀如發燒，打顫，咳嗽，喉嚨痛等，請盡速就醫。也會造成血小板減少及貧血的現象，要注意身上是否有小紫斑，或小出血點。可能會較容易感到疲勞。
 3. 心臟血管系統：心包炎(<0.1%)、心肌病變。
 4. 皮膚系統：掉髮(全掉)、皮疹(>10%)。
 5. 代謝及內分泌系統：使用高劑量時可能造成高尿酸血症(1-10%)、電解質不平衡 (血鉀、血鈣降低) 。

6. 胃腸方系統：噁心(>10%)、嘔吐(>10%)、厭食(>10%)、口腔黏膜破損(>10%)、腹痛、腹瀉(1-10%)。
7. 肝臟系統：肝功能指數升高(>10%)。
8. 骨骼肌肉系統：使用高劑量時可能造成橫紋肌溶解。
9. 神經系統：使用高劑量時可能影響小腦功能(5-50%)，其症狀有運動失調、眼球震顫...等。大部分都是可恢復的。可能的危險因子：年齡(>49 歲)、累積劑量、性別、之前有中樞神經系統疾病及腎功能不佳者。
10. 眼睛系統：使用高劑量時，可能發生結膜炎。可使用類固醇的眼藥水來預防及減少此副作用。
11. 呼吸系統：急性呼吸窘迫症候群、肺水腫、肺炎(1-10%)。

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所有可能副作用。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

➤ 腎功能調整：

- Cytarabine 100 to 200 mg/m²: 不需要調整劑量.
- high-dose cytarabine 1 to 3 g/m²
 - ◆ GFR ≥60 mL/minute/1.73 m²: 不需要調整劑量.
 - ◆ GFR 31 to 59 mL/minute/1.73 m²: Administer 50% of original dose.
 - ◆ GFR ≤30 mL/minute/1.73 m²: 考慮換藥

➤ 肝功能不全

- 由於 Ara-C 在肝臟中部分解毒，因此肝功能衰竭患者可能需要調整劑量。肝功能損傷可能會增加大劑量 Ara-C 治療中樞神經系統毒性的發生率；謹慎使用。製造商的標籤中沒有提供劑量調整；但是，建議進行以下調整：
- 轉氨酶 (GOT/GPT 任何升高)：給予 50% 的劑量；在沒有毒性的情況

下可能可增加後續的劑量。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
Cytarabine syndrome : a flu-like syndrome, 表現有發燒、肌肉痛、骨頭痛、丘疹、結膜炎、疲倦，偶有胸痛。可開始於給藥後 6-12 小時。多發生於高劑量下，偶有在低劑量下亦會發生。在停藥 24 小時後會緩解。	corticosteroids 可用於治療與預防。給藥方法：高劑量時，會給予快速注射(1-3 小時)。但胃腸道的副作用會較嚴重。給藥的速度不影響血液毒性，只差在快速注射，能夠快速清除，病人對藥物耐受性會較高。

副作用	處理
眼毒性：可能包括視力下降，可逆性角膜炎和出血性結膜炎（<80%）。好發於治療後的 1-2 週。症狀包括：流淚，眼痛，異物感，畏光，視力模糊。結膜炎可能伴隨出現皮疹。	使用眼用的 0.12-1% prednisolone 或 0.1% dexamethasone 2 drops in each eye q4h 從 cytarabine 給藥之前直到停藥後 48 小時，可預防性降低眼睛毒性。Normal Saline 也可適時緩解症狀。

副作用	處理
末梢運動和感覺神經病變，可發生於四肢。神經病變的表現為肌肉無力、步態	

障礙、感覺異常、肌肉痛、痛覺遲鈍。 調整劑量可避免不可逆的併發症。	
--------------------------------------	--

副作用	處理
髓鞘內給藥 (Intrathecal administration) : 髓鞘內注射的副作用通常是輕度的，也是自限性的。很少會造成嚴重的全身毒性。最常見的副作用是噁心，嘔吐，頭痛和發燒。短暫性的頭痛發生率 10%。 Ara-C 髓鞘內給藥很少造成感覺異常，下肢無力、麻痺、痙攣性麻痺。 接受 Ara-C 髓鞘內注射，同時併用其他化療藥物或接受放療，有失明和壞死性白質腦病變的報告。有報告認為 Ara-C 的神經毒性與使用溶解劑中的保存劑有關。建議髓鞘內給藥使用不含保存劑的 Ara-C。髓鞘內給藥同時幾天內併用靜脈注射 Ara-C，會增加 Ara-C 神經毒性風險。	建議劑量：30 mg/m² (range 5-75 mg/m²) IT for one dose every 4 days (range 2-7 days) until CSF findings normalize, followed by one additional dose.

副作用	處理
肺毒性：包括間質性肺炎，非心源性肺水腫，可能致命性突發呼吸窘迫症候群 (SRD)，包括咳嗽，呼吸困難，發燒，呼吸急促，低氧血症，肺炎，間質和肺泡浸潤	毛細血管滲漏可能造成突發呼吸窘迫症候群的因子。連續靜脈輸注可能比間歇輸注更容易引起性突發呼吸窘迫症候群。治療包括支持治療，大劑量皮

進展為肺水腫和心肌症。肺水腫通常會出現 在治療 1-2 週後，通常在第一次療程。	質固醇，和停用 Ara-C。
---	----------------

副作用	處理
胃腸道不良反應：包括胃腸道潰瘍，小腸壞死，壞死性結腸炎包括腸壁囊樣積氣症導致腹膜炎。	■ 特別是快速靜脈輸注的這群病人會更嚴重。

副作用	處理
肢端紅腫症 (Palmar-plantar erythrodysesthesia)：手掌到腳底紅腫，導致脫皮。	■ 多發生在中到高劑量治療。預防性可用外用類固醇和或皮膚保濕劑。

副作用	處理
腫瘤溶解症候群：白血症，晚期淋巴瘤化療會造成大量細胞死亡，導致高尿酸血症，並可能引起電解質紊亂或急性腎衰竭。	■ 處理請詳見《副作用症狀解釋與自我照顧》“高尿酸血症”。

藥物交互作用

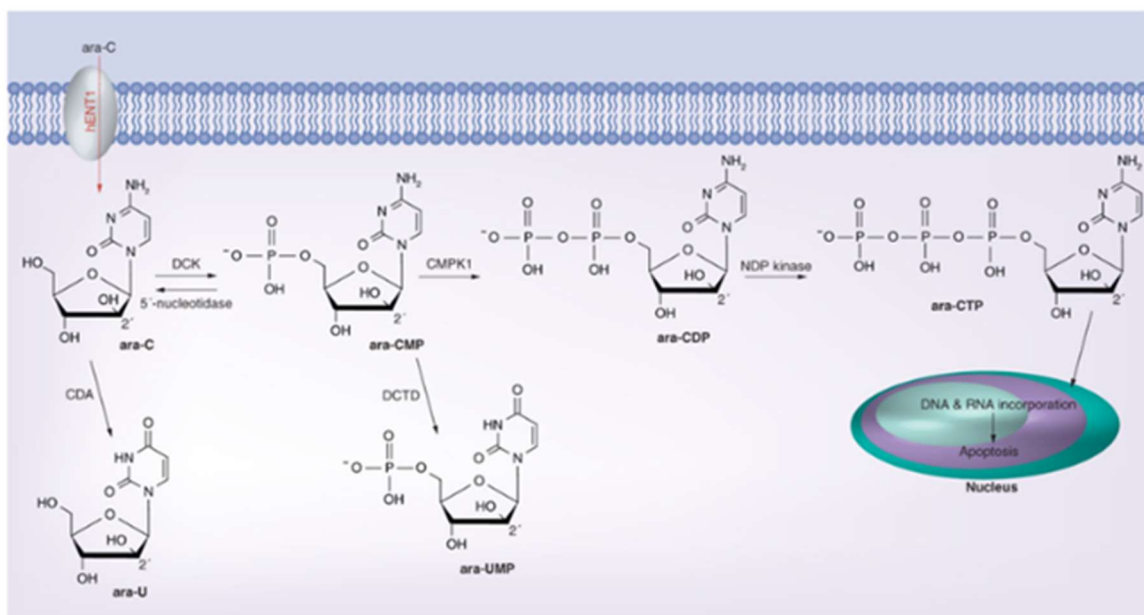
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 肝功能檢查（週期性）、全血細胞計數、分類計數和血小板計數，當周邊血中原始細胞降低，應經常監測血清肌酐和尿素（週期性）、血清尿酸。
- 監測出血、感染、嗜中性血球減少性發燒和/或腫瘤溶解症後群。
- 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

Cytarabine 抑制 DNA 合成。Ara-C 通過載體過程進入細胞，然後轉化活性化合物 aracytidine triphosphate。Ara-C 是一種嘧啶 (pyrimidine) 類似物，會併入 DNA 中。主要作用是抑制 DNA 聚合酶，導致減少 DNA 合成和修復。細胞毒性的程度與併入 DNA 呈線性關係，因此能併入 DNA 中是呈現藥物活性和毒性的結果。Ara-C 對細胞週期的 S 期具有特異性（阻斷從 G1 期到 S 期）。



Ara-C metabolism. Ara-C: Cytarabine; Ara-CDP: Ara-C diphosphate; Ara-CMP: Ara-C monophosphate; Ara-CTP: Ara-C triphosphate; Ara-U: Ara-uracil; Ara-UMP: Ara-U monophosphate.

藥師小叮嚀

1. 給藥後 6-12 小時。可有發燒、肌肉痛、骨頭痛、丘疹、結膜炎、疲倦，偶有胸痛。多發生於高劑量下，偶有在低劑量下亦會發生。在停藥 24 小時後會緩解。用類固醇可以緩解以上副作用。
2. 眼毒性：可能包括視力下降，可逆性角膜炎和出血性結膜炎（<80%）。好發於治療後的 1-2 週。症狀包括：流淚，眼痛，異物感，畏光，視力模糊。結膜炎可能伴隨出現皮疹。使用眼用的 0.12-1% prednisolone 或 0.1% dexamethasone 2 drops in each eye q4h 從 cytarabine 給藥之前直到停藥後 48 小時，可預防性降低眼睛毒性。
3. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
 - 過敏：蕁疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難。
 - 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。
 - 發現黃疸情況 (深色尿液或白色糞便、皮膚或眼睛變黃)
 - 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。
 - 口腔刺激或潰瘍、吞嚥困難。
 - 液體和電解質問題 (注射劑)：如情緒變化、意識模糊、肌肉疼痛或無力、肌肉痙攣或心跳不正常、癲癇發作、非常嚴重的胃部不適或嘔吐
 - 異常出血、瘀青。
 - 嚴重皮膚反應，如紅或腫、起泡或脫皮的皮膚，眼睛發紅或發炎；或口腔、喉嚨、鼻子、眼睛或生殖器出現潰瘍。
4. 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。
5. 食物交互作用，如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
6. 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 4 個月；女性 6 週）應採有效避孕措施並避免哺乳。
7. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥後才可進行哺乳。
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、肝腎功能、定期監測心電圖和電解質。