



仁愛藥訊

100年十二月出刊
季刊 Vol.16 Num.04

發行人：徐弘正
發行所：仁愛醫療財團法人
編輯：藥劑部 (04)24819900-1139

1. 專題-
2. 專題-
3. 子宮內膜癌
4. 新藥介紹-
5. Rasilez®
- 6.



專 題

子宮內膜癌

謝惠芳 藥師

一. 前言

子宮內膜癌是從子宮體的內膜產生出來的癌症。在美國，它是婦科最常見的惡性腫瘤，42160 案例中有 7780 件的死亡病例。白人比黑人西班牙裔和亞裔/太平洋島民婦女有較高的罹患率，死亡率則黑人比白人高（7.1 比 3.9 每 100 000 名婦女）。在台灣女性生殖道癌中，其發生率是僅次於子宮頸癌和卵巢癌，併稱為女性生殖道的三大惡性腫瘤。子宮內膜癌是原發於婦女停經後之一種惡性腫瘤，惡性程度隨年齡而增加，雌激素（亦稱動情素）是導致子宮內膜癌的主要原因。

二. 組織學型態

子宮內膜癌的組織學型態主要為子宮內膜樣腺癌（endometrioid adenocarcinoma），約佔 75-80%，預後較好，五年存活率 81%。這種癌症的結構主要為子宮內膜的腺體細胞，有時在其中會出現鱗狀細胞成分，若腺體細胞與鱗狀細胞同時都有惡性變化，則稱為腺性鱗狀細胞癌（adenosquamous carcinoma）。乳頭狀漿液性（papillary serous）癌與明亮細胞（clear cell）癌則為較少見的子宮內膜癌，它們發生轉移機率較高，預後較差，五年存活率分別為 48%與 60%（Creas-man, 2003）。其他較少見的組織學型態還有黏液性腺癌、鱗狀細胞癌、未分化癌。

三. 分類

有兩種類型的子宮內膜癌的存在，每一種都有其風險因素及預後。I 型（子宮內膜腫瘤）與雌激素有關，佔百分之八十；而 II 型（乳頭狀漿液性或透明細胞癌）與雌激素刺激無關，佔百分之二十。

四. 病因

過量的雌激素，在未有黃體素對抗其作用的情況下，刺激子宮內膜增生，進而演變成癌症。少數婦女發生子宮內膜癌與雌激素無關。

五. 危險因子

1. 未有生育婦女：懷孕期間荷爾蒙的增加以黃體素為主，對子宮內膜有保護作用，未曾懷孕、生產者發生子宮內膜癌機率較高。
2. 不孕或月經不順者：不排卵，子宮長期暴露於雌激素（未有黃體素對抗）。
3. 初經太早或停經年齡延後者（大於 52 歲）：子宮內膜暴露於雌激素的時間較長，發生子宮內膜癌的機率較高。
4. 肥胖之婦女：脂肪組織中的 aromatase 將 androstenedione 變成雌激素。
5. 卵巢腫瘤而導致雌激素增高者如多囊性卵巢，特殊性卵巢瘤。
6. 停經婦女單一使用雌激素未合併黃體素作更年期 HRT 者。在停經後的婦女如果只補充雌性激素，發生子宮內膜癌危險性增加 4 到 8 倍，而且危險性隨著劑量以及使用時間增加而升高，如果加上黃體素則可以降低這個危險性。同樣地，使用複合型口服避孕藥比單一型有較低的危險性。另外，一些會產生大

量雌性激素的疾病，例如多囊性卵巢症候群(Polycystic ovary syndrome)、Feminizing ovarian tumors 等也都是危險因子。

7. 糖尿病或高血壓者。
8. 使用抗癌藥物 Tamoxifen 者。
9. 與遺傳有關。
10. 使用混合型口服避孕藥（主要呈現黃體素的作用，會抑制子宮內膜）發生子宮內膜癌的機率則比一般人低。

六. 症狀及診斷

大部分的子宮內膜癌發生在停經後之女性，其年齡多分布在 45-59 歲之間，但仍有少部分 <15% 左右的病例出現在 40 歲之前。70~80% 的子宮內膜癌病患被診斷出來時，仍僅侷限於子宮內，這與早期症狀為異常陰道出血，病患會提早就醫有關，也因此與卵巢癌相較起來，有較好的治癒率，陰道式超音波檢查以測量子宮內膜厚度，可決定病人是否要接受子宮內膜切片。若是停經後子宮內膜厚度大於 1 公分，那最好勸病人做切片。至於 5mm~1cm 中間，則視臨床狀況及是否有合併其他危險因子而定。最好能安排麻醉下做完整的子宮內膜搔刮術或是直接安排子宮鏡，目視下做可疑病灶直接切片。

七. 治療及分期

分期手術包括子宮切除，兩側卵巢輸卵管切除，骨盆腔及/或主動脈旁淋巴摘除手術及其他可能腫瘤部分切除。想保留子宮者，可以考慮做保守性的內科治療，如使用高劑量黃體素或腦下垂體釋放荷爾蒙促進素(GnRH-a)。在子宮切除手術，一般大家所熟悉的是遵循美國 GOG 做單純性子宮全切除，除非有明

顯子宮頸旁組織轉移才會做根除性子宮全切除手術。

● 子宮內膜癌的分期法(1988 FIGO)

IA G123	癌細胞局限於子宮內膜層
IB G123	侵犯至子宮肌層小於 1/2
IC G123	侵犯至子宮肌層大於 1/2
IIA G123	子宮頸內口上皮腺體侵犯
IIB G123	子宮頸上皮下間質層侵犯
IIIA G123	癌細胞侵及子宮外粘膜或子宮旁組織或腹水有癌細胞
IIIB G123	癌細胞侵犯陰道
IIIC G123	癌細胞侵犯骨盆腔或主動脈旁淋巴結
IVA G123	侵犯到膀胱或大腸內粘膜
IVB G123	遠處轉移或腹腔內及鼠蹊部淋巴腺

八. 手術後追蹤建議

前 2 年每 3 個月回診，3-5 年每 6 個月回診，之後每年回診，若有復發相關症狀則須盡速就醫(陰道、膀胱、直腸出血，食慾減低、體重下降，骨盆、腹部、髖部、背部疼痛，咳嗽、呼吸急促，腹部或腿部腫脹)。

新藥介紹-

Rasilez®

鄒明霖 藥師

- 商品名：Rasilez® Film-Coated Tablets 150mg
- 中文品名：絡舒樂適 150 毫克
- 外觀：淡粉紅色、雙凸圓形藥錠，上有 "IL"，"NVR" 字樣。
- 適應症：

作為高血壓之單一藥物治療或合併其他降血壓藥物治療。
- 劑量與用法：
 1. 成人一般建議起始劑量為 75~150 mg 每日一次，本品與利尿劑併用時建議起始劑量為 75mg。血壓未受適當控制的病患，每日劑量可增至 300 mg。劑量 300 mg 以上不會提升降壓反應，但會提高腹瀉機率。
 2. 小兒使用劑量尚未確立。
 3. 老年人之起始劑量不需作調整。
 4. 對於腎功能不全患者，Aliskiren 的吸收速度和吸收程度(AUC 和 C_{max})與腎功能不全嚴重度並無一致的相關性。這類病患的起始劑量不需要調整。
 5. 在輕度至重度肝病病患中，Aliskiren 藥物動力學並未受到顯著的影響。因此，這類病患無需調整起始劑量。
- 臨床藥理學：

腎素是由腎臟分泌，為腎臟對血容量和腎臟血流灌注減少之反應。腎素將血管收縮素原切斷，形成非活化的十胜肽血管收縮素 I (Ang I)。Ang I 是經由血管收縮素轉化酶 (ACE) 以及非 ACE 路徑轉換成活性態的八胜肽血管收縮素 II (Ang II)。Ang II 是強

力血管收縮劑，會讓兒茶酚胺從腎上腺髓質和接點前神經末端釋出。Ang II 同時也可促進醛固酮分泌及鈉離子再吸收。這些效應共同作用可以增加血壓。Ang II 也會抑制腎素釋出，因而提供此系統的負回饋作用。從腎素經由血管收縮素到醛固酮的循環及相關的負回饋路徑，即為腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)。

高血壓與腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (RAAS) 具有高度相關性；Aliskiren 為直接的腎素抑制劑，能降低血漿腎素的活性 (PRA)，以及抑制血管收縮素原轉換成 Ang I。

當以 ACE 抑制劑及 ARB (血管收縮素受體阻斷劑) 進行治療時，可能經由間接機轉造成 PRA 的增加，而 Aliskiren 則是直接抑制腎素，進而減少 PRA、Ang I、Ang II，藉此達到降血壓的效果。

- 藥動學：
 1. 起始作用時間：開始治療後兩週內可達最大降壓療效 (85-90%)。
 2. 吸收與分佈：Rasilez® 的吸收很差 (生體可用率約為 2.5%)；當與高脂膳食合併服用時，平均 AUC 和 C_{max} 分別會降低 71% 和 85%。
 3. 最高血中濃度：口服後 Rasilez® 可於 1-3 小時內達血漿最高濃度。
 4. 半衰期：約 24 小時。
 5. 代謝：根據體外研究，負責 Rasilez® 代謝的主要酵素似為 CYP3A4。
 6. 排除：約 1/4 吸收劑量以原型藥物形式出現在尿液中。
- 特殊族群：
 1. 懷孕：懷孕用藥級數為 C (懷孕初期 3 個月) 和 D (懷孕中期和晚期 3 個月)。
 2. 哺乳：目前不清楚 Rasilez® 是否會分泌至人類的乳汁中。因為對哺乳嬰兒有潛在不良反應，應考量藥物對母親

的重要性來決定是否停止哺乳或停用藥物。

3. 兒童使用：尚未建立使用於兒童的安全性及療效。
4. 老年人使用：在所有參與臨床研究的病患中，有 1275 位〈19%〉為 65 歲以上，231 位〈3.4%〉為 75 歲以上。血壓反應和不良反應一般均與年輕病患相似。
5. 肝、腎功能不全病患並無調整起始劑量的需要。但是重度腎功能不全病患應小心使用。

● 警語及注意事項：

1. 懷孕第一階段使用此藥物時，和潛在的新生兒缺陷有關。懷孕第二、三階段使用此藥物時，胎兒和新生兒傷害有關，包括低血壓、新生兒顱骨發育不全、無尿症、可回復或不可回復的腎衰竭、以及死亡。亦曾有羊水過少報告，可能是導致胎兒腎功能下降；此狀況下之羊水過少，和胎兒肢體攣縮、顱顏畸形及肺發育不良有關。亦曾有早產、子宮內生長遲緩及開放性動脈導管的報告，雖然這還不清楚是否與藥物有關。所以若懷孕期間服用腎素-血管收縮素系統的藥物時，可能會有造成胎兒和新生兒的發病及死亡的風險。計畫懷孕婦女或發現懷孕，須儘早告知醫師。
2. 若使用 Rasilez® 治療，血管性水腫〈包括喉頭水腫〉可能於任何時間點發生。應建議告知病患若有任何血管性水腫現象或臉部、四肢末端、嘴唇、舌頭、吞嚥或呼吸困難等症狀，須立即通報，中斷使用，向處方醫師諮詢。從 ACE 抑制劑的使用經驗得知，即使一開始只有舌頭腫脹而無呼吸窘迫，能需要持續觀察病人，因為僅投與抗組織胺和皮質類固醇可能不足以避免呼吸道症狀。一但有舌頭、聲門或喉部症狀的病患，立即提供像是皮下注射 1:1000 腎上腺素〈0.3ml 至 0.5ml〉的是當治療急措施，以確保病患呼吸道暢通。

3. Rasilez® 與留鉀性利尿劑、鉀補充劑、或其他增加鉀量的藥物合併使用時，可能會造成血清鉀離子量增加，須謹慎使用。

4. 治療時如果發生血壓下降過低，須讓病患呈仰躺姿勢，必要時給予靜脈生理食鹽水灌注。

● 副作用：

1. 血管性水腫〈0.006%〉。
2. 胃腸道疾病：腹痛、消化不良和胃食道逆流、腹瀉〈2.3%〉。
3. 神經系統：頭痛、頭暈〈2.4-6.2%〉。
4. 肌肉骨骼：增加肌酸酐激酶〈1%〉。
5. 內分泌代謝：高血鉀症〈0.9%〉、血中尿素氮及肌酸酐〈少於 7%〉、貧血、血紅素下降、尿酸增加。
6. 其他不良反應發生率 > 1%：鼻咽炎、咳嗽、疲勞、背痛。

● 藥物交互作用：

臨床前試驗發現，P-glycoprotein (Pgp) 是 Aliskiren 吸收與清除的主要排出系統；而依據體外試驗結果，經由 CYP3A4 代謝。

1. Aliskiren 與 Pgp 受質或弱-中效抑制劑（例如：Atenolol、Digoxin、Amlodipine 及 Cimetidine）合併使用時，未觀察到相關的臨床交互作用。
2. Aliskiren 與 Pgp 強效抑制劑（例如：Atorvastatin 80mg）合併使用時，多劑量給予後可增加 Aliskiren 的 C_{max} 及 AUC 達 50%。
3. Pgp 強效抑制劑及 CYP3A4 強效抑制劑（例如：Ketoconazole，劑量為 200 mg，每日兩次）合併使用，可使 Aliskiren 的血中濃度增加 80%。
4. Aliskiren 75 mg 與 Pgp 強效抑制劑（Cyclosporine 200 mg 或 Cyclosporine 600mg）合併使用，可使 Aliskiren 的 C_{max} 增加約 2.5 倍，AUC 增加 5 倍左右。因此不建議合併使用這兩種藥物。

5. 當 Rasilez®與 Furosemide 同時服用時，Furosemide 血中濃度會明顯降低。服用 Furosemid 的病患會發現，開始服用 Rasilez®後，Furosemide 的療效降低。
6. 同時服用 ACEI 和 Rasilez®時，血清鉀離子增加頻率較高，建議觀察電解質及腎臟功能，特別是糖尿病患者。

● 資料來源：

1. 藥品仿單。
2. Micromedex。

