



仁愛藥訊

102年六月出刊

季刊 Vol.18 Num.02

發行人：徐弘正

發行所：仁愛醫療財團法人

編輯：藥劑部 (04)24819900-11139

1. 專題-*Thyrogen*® 對甲狀腺乳突癌的使用評估 --- 鄭文嘉
2. 新藥介紹-*Rasburicase (Fasturtec)*®----- 蕭鈞百

QUALITY
CARE COMFORT

專 題

Thyrogen[®] 對甲狀腺乳突癌 的使用評估

鄭文嘉 藥師

甲狀腺乳突癌(Papillary Thyroid Carcinoma)是最常見的甲狀腺癌，約佔80%，常盛行於「碘充足」的地區。起源於濾泡細胞，腫瘤常合併鈣化的纖維化，通常腫瘤生長緩慢，但診斷時發現30%的乳突癌在甲狀腺有多個病灶，30%-40%病人有頸部淋巴結轉移，超過70%的乳突癌可以攝取放射碘。

在美國癌症醫學中心報告指出，甲狀腺乳突癌的患者較過去明顯地增加，主要上升原因是生檢技術的提升，而大量未致命的甲狀腺乳突癌被發現，造成的原因可能是：

- (1).在小孩時期，頭頸部或胸部上方曾因淋巴腺炎或腮腺炎而接受X光或放射線治療者較易在未來的十年或二十年後發生甲狀腺癌。
- (2).職場或環境的曝露。
- (3).家族遺傳的關聯性。

在治療上，手術是治療甲狀腺癌的第一步且最主要的方式，藉由外科手術可使甲狀腺癌獲得局部控制，並藉此確立腫瘤的型態和病理診斷，並可作為隨後輔助性治療的判斷依據，約80%的乳突癌病人有微小的淋巴轉移，淋巴轉移病人有較高的再發率，故手術前超音波檢查若發現有淋巴大轉移，需作淋巴腺根除手術。

手術後4~12週會進一步安排放射碘治療，利用放射碘來去掉殘餘的甲狀腺或分化性甲狀腺癌組織，其原理是：甲狀腺細胞具有攝取碘的特有功能，故分化性較好的甲狀腺癌細胞(如乳突癌和濾泡癌)大多能攝取碘。所以給予放射性碘讓甲狀腺細胞攝入，藉由放射性碘所釋出的β粒子來殺死甲狀腺癌細胞，而β射線在組織中射程僅約2毫米，因此對其他器官或周

邊組織傷害較小，並有較佳的預後效果。

當促甲狀腺素(TSH)高濃度時可使甲狀腺癌細胞攝取足夠量的碘，而如何提高甲促素呢?一般認為甲促素(TSH)至少要在50IU/ml或以上方可達到預期的效果，而甲促素的升高有賴於甲狀腺素低下造成的回饋現象來達成。若要達到此標準有兩種方法：

- 1.戒斷甲狀腺素的攝取約5週，這樣甲狀腺素因已歷經5個半衰期後，血中量降至低點而變成甲狀腺功能低下，經由腦下垂體負回饋控制而促使TSH分泌達到預期濃度。戒斷期間，大部分病人會遇到嚴重的甲狀腺功能低下的副作用：倦怠，水腫、憂鬱、新陳代謝率下降等不適現象。
- 2.使用皮下注射基因重組的甲促素(rh-TSH)使血中甲促素濃度瞬間上升，對於高齡長者，心臟病患，慢性病患等減少不適的現象。

基因重組人類甲促素(recombinant human TSH, rh-TSH, Thyrogen)是美國Genzyme公司開發出來的，他們將製造TSH a和b這兩個Subunit的基因轉染(transfect)致中國倉鼠卵巢細胞中合成生產recombinant human TSH，商品名叫做Thyrogen，他的作用和TSH此種醣蛋白glycosylation的程度有密切關係，其作用強度比正常腦垂腺的TSH強，與嚴重的甲狀腺功能低下時之TSH作用強度相似。可以經由肌肉注射的方法，提供甲促素，來刺激殘餘的甲狀腺或甲狀腺腫瘤細胞，攝取放射性碘，達到治療的效果。

Thyrogen的使用方法，一般是不用停用甲狀腺素，直接肌肉注射0.9mg thyrogen,隔天再注射一次，第三天服用放射性碘，這樣就可以讓血液的TSH達到刺激的濃度。

研究報告顯示，比較使用Thyrogen與傳統的戒斷甲狀腺素:在rh-TSH使用之後，I131在甲狀腺殘留組織中有效半衰期明顯地較(甲狀腺功能低下)來的長，而48小時I131的攝取和殘留時間是相近的，平均的total-body有效半衰期和殘留時間是

較短的，在大腸、胃的滯留時間較短，在大腸、胸部、卵巢、骨髓被吸收的劑量較少，接觸的輻射量亦較少，最重要的是病人的 Quality of life 顯著地改善，不適的現象由平均 29 天降至 6 天，減少了戒斷甲狀腺素所產生的諸多不適。

另外，在以下的狀況，也可以考慮使用 Thyrogen

- (1) 停掉甲狀腺素時，TSH 上升不佳者。
- (2) 常期 TSH 上升可能使疾病惡化或產生腫瘤壓迫症狀。
- (3) 甲狀腺素降低會有生命危險或病情惡化。

● 綜合以上所論：

	效果	生活品質	因病無法上班	花費	輻射劑量
注射 rh-TSH	良好	沒變	減少	高	對血液較低
停掉甲狀腺素	良好	變差	較長	低	對血液較高

● 參考資料：

美國甲狀腺學會指引-2009 版的建議



新藥介紹-

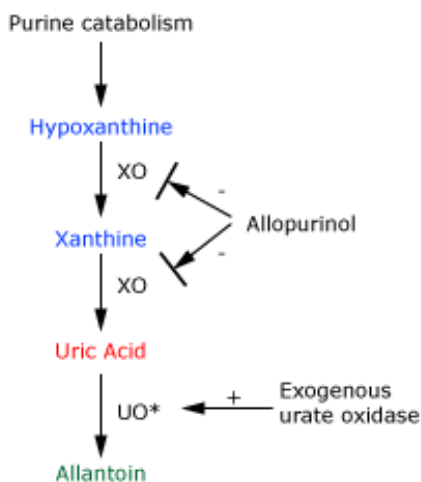
Rasburicase (Fasturtec®)

蕭鈞百藥師

■ 前言

腫瘤溶解症候群(Tumor Lysis Syndrome, TLS)是由於腫瘤細胞因快速的被破壞而死亡時會快速溶解，造成細胞之內容物(如：細胞內各種離子、核酸、蛋白質和代謝物)大量釋出，導致患者體內電解質不平衡與代謝異常的症狀。TLS常發生在接受化療或放療的患者身上。TLS可能發生的代謝異常與臨床症狀之一為高尿酸血症(Hyperuricemia)，病因是因為核酸大量且快速分解，造成血漿中尿酸濃度大幅增加。當尿酸濃度增加時，尿酸結晶堆積於腎小管的可能性增加，進而導致急性腎衰竭而需要透析治療。同時也會出現噁心、嘔吐、腹瀉等腸胃道症狀。臨床上預防高尿酸血症的標準處置為補充水份，可給予 sodium bicarbonate 鹼化尿液或給予 allopurinol 降低尿酸形成，而 rasburicase 是一種尿酸分解藥物，可將尿酸分解成 allantoin，而 allantoin 在尿液中的溶解度很高，因此可以很快地被排出體外。(如表一)

表一：Endogenous production of uric acid



■ Rasburicase

Rasburicase的國內商品名為法舒克®注射劑 1.5 公絲/毫升 (Fasturtec® powder and solvent for concentrate for solution for infusion 1.5mg/ml)。其劑型規格為每瓶含 1.5mg 乾粉，另附有配製溶液。

Rasburicase 是一基因重組的尿酸-氧化酵素(urate-oxidase)，由基因修改的 Saccharomyces cerevisiae 菌種合成此一酵素，由四個相同單元(subunit)所構成的四體(tetrameric)蛋白質。藉由將尿酸分解成為更具水溶性的尿囊素 (allantoin，其溶解度為尿酸的 5~10 倍)，再經由腎臟排除，達到快速降尿酸效果。

1. 臨床治療用途

衛生署核准適應症：治療及預防具有腫瘤負擔和在開始化學治療時可能會引發快速腫瘤溶解或萎縮之危險的血癌患者之急性高尿酸血症。

● 健保給付規定如下：

Rasburicase(如 Fasturtec 注射劑)
(93/5/1)

- 1.限用於血液腫瘤(急性白血病和 high grade 淋巴瘤)患者之下列情形：
 - (1) 治療前或療程開始後，血清尿酸值成人高於 10mg/dl；兒童高於 8mg/dl 者。
 - (2) 有心臟或腎臟衰竭，無法忍受大量靜脈輸液者。
 - (3) 對 allopurinol 過敏者。
- 2.使用以每日一至二劑並以三日為限。

2. 藥物動力學

每天以 0.2mg/kg 的劑量輸注後，在第 2~3 天達到穩定狀態，rasburicase 在人體內的分佈體積是在 110-127 ml/kg 之間。Rasburicase 的廓清率大約是 3.5ml/h/kg，半衰期大約是 19 小時。根據資料顯示，當與成人比較時，兒童和青少年的廓清率會增加(約 35%)，因此兒童和青少年全身的藥品暴露量較低。

Rasburicase 很少經由腎臟排泄，因為 rasburicase 的代謝方式主要是經胺基酸水解，不會產生藥物交互作用，因此肝功能受損不會影響 rasburicase 的藥物動力學特性。

3. 劑量及用法

因目前尚無充分的資料足以建議採取多次的療程，所以本藥物僅可在即將開始實施化療之前或開始實施化學治療期間使用，並僅使用一個療程。

建議每天使用劑量為 0.2 mg/kg，每天靜脈輸注一次，且輸注時間需大於 30 分鐘。單次療程的治療期間最多為 7 天（健保給付以三日為限），實際治療期間必須根據血漿中尿酸濃度及臨床判斷來決定。若為化療患者，通常在給予第一次劑量後的 4~24 小時後再進行化療；亦可使用 0.15~0.2mg/kg 單一劑量，視尿酸濃度再重複投與。

4. 劑量調整

特殊族群(腎臟或肝臟功能受損的病人)不需要調整劑量，投與 rasburicase 時不需要更改細胞減少性(cytoreductive)化學治療的起始時間。

5. 配製方式

以包裝內所附之溶劑來配製，將一安瓿(1 ml)內的溶劑加入含有 Rasburicase 的小瓶內，並輕微地旋轉小瓶，使其混合均勻，不可以搖動，配製後的溶液濃度為 1.5 mg/ml。所需要配製的溶液量是依據患者的體重，因此一次的輸注劑量需要數瓶的 Rasburicase 來配製。配製後的溶液再以 0.9% 氯化鈉溶液稀釋，不可使用葡萄糖溶液來稀釋，因為可能會產生不相容的情形。使其總體積成 50ml，且應立即進行輸注。每天靜脈輸注一次，每次輸注的時間需大於三十分鐘。Rasburicase 溶液和化學治療藥品必須分開使用不同的輸注管線，以避免發生藥品不相容的情形。若無法避免時，則在輸注化療藥品和 Rasburicase 之間，必須

以生理食鹽水沖洗輸注管線。

6. 注意事項

小心使用於有氣喘、過敏病史或有 anti-rasburicase 抗體之患者。監測患者是否發生嚴重的過敏反應（如：胸痛、呼吸困難、低血壓及蕁麻疹）及血液學方面的不良反應（如：溶血、變性血紅素血症）。

腫瘤溶解亦會造成高磷酸鹽血症、高血鉀症和低血鈣症。Rasburicase 不能直接有效的治療這些病症。因此，必需密切地監視病人的情況。

目前不清楚對懷孕的潛在危險(安全分級為 C 級)以及是否會分泌至乳汁中，所以懷孕或授乳婦女不建議使用 rasburicase。

7. 交互作用

目前尚無 rasburicase 之代謝性試驗。Rasburicase 本身是一種酵素，因此目前很少藥物間交互作用之報告。

8. 禁忌

對於尿酸酵素(uricases)過敏者禁用此藥。葡萄糖-6-磷酸脫氫酵素(G6PD)缺乏症或其他已知會造成溶血性貧血之患者也是禁用 rasburicase，過氧化氫(H₂O₂)是尿酸轉換成尿囊素(allantoin)過程中的副產物。為了避免過氧化氫引起溶血性貧血的可能性，所以患有上述疾病的患者禁用 rasburicase。

9. 不良反應

常見不良反應主要是以頭痛(26%)、噁心(27%)、嘔吐(50%)、腹瀉(20%)、便秘(20%)、發燒(46%)、口腔黏膜炎、及皮膚紅疹(13%)的形式出現。亦曾有報告指出，Rasburicase 會引起低血壓(<1%)、支氣管痙攣(<1%)、鼻炎(<0.1%)及嚴重的過敏反應，亦包括溶血性貧血、嗜中性白血球減少、呼吸窘迫、敗血症黏膜炎及過敏性休克等在內。

10. 儲存時的注意事項

儲存在 2~8°C 的冰箱內。配製後和稀釋後的溶液因未含防腐劑，建議立即使用。然而，若置於 2~8°C 之間，使用期間的穩定性已證實為 24 小時，但不可以冷凍。

■ 結論

Rasburicase 可以迅速代謝已經產生的尿酸，對於因腫瘤溶解或者尿酸急速

上升的患者提供一個迫切的解決方法，並且也可以減低患者急性腎衰竭的機率，減少患者發生腫瘤溶解症候群的危險性。Rasburicase 為目前用於腫瘤溶解症候群引起高尿酸血症的新選擇。

■ Reference :

1. 藥品仿單
2. Micromedex® 2.0
3. Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment. UpToDate, Apr 2013.

