

子宮肌瘤治療方針

振興醫院婦產部 李偉浩

前言

子宮肌瘤是最常見的婦科良性腫瘤，發生率約占婦女總人口的25%，其中部分病患會出現月經異常、出血量大的症狀。如果肌瘤體積大到會壓迫到膀胱或直腸，便可能產生頻尿、尿阻塞、便秘的情形。過去對於有症狀的子宮肌瘤大多以外科手術進行，切除子宮肌瘤或是切除子宮以改善症狀。直到人工合成的雌激素和黃體素發明後，以荷爾蒙藥物控制經血症狀的治療方式才逐漸推廣。但雌激素和黃體素的合併使用對於體積大的子宮肌瘤造成的壓迫症狀卻很難改善，因為藥物無法有效控制子宮肌瘤的體積。後來有了促性腺激素促效劑(GnRH agonist)的發明後，藥物治療子宮肌瘤似乎又出現一線曙光，由於促性腺激素促效劑會使腦下垂體FSH和LH中斷，進而造成暫時性的低雌激素無月經狀態，並改善症狀。在治療期間也可觀察到子宮肌瘤體積的縮小，但由於低雌激素狀態造成的副作用，使得促性腺激素促效劑的治療週期不建議超過六個月。近十年間因為黃體素受體調節劑(selective progesterone receptor modulator)、聚焦超音波(HIFU)的發明，以及微創手術的進步，讓我們對於子宮肌瘤的治療有了更多選擇。以下將針對子宮肌瘤最近的分子醫學研究以及各類治療選項進行討論。

子宮肌瘤的分子醫學研究

子宮肌瘤是平滑肌組成的良性腫瘤，在分子醫學層面的研究報告指出，子宮肌瘤是單一

細胞(monoclonal)異常產生，其中最常見的兩種異常是MED12的單基因點突變以及HMGA2染色體重組¹。在表現上，MED12點突變造成多發性肌瘤的機會上升；而HMGA2則比較多發現大型肌瘤的產生^{2,3}。

過去普遍認為子宮肌瘤是荷爾蒙敏感的腫瘤，所以進入更年期後肌瘤體積便會縮小。最近的研究更指出，子宮肌瘤會同時被雌激素及黃體素刺激，並且黃體素對於子宮肌瘤的進展可能扮演比想像中更重要的角色。

根據研究，子宮肌瘤的產生可能從肌肉層單一子宮肌肉細胞因刺激產生基因或是染色體的變化，而後獲得自我複製增生的能力，重複的複製和增生導致子宮肌瘤的形成。子宮肌肉細胞原對於黃體素的刺激有內生性的煞車反應，避免過度的正向回饋，但若細胞內產生MED12突變，細胞對於黃體素造成的增生反應喪失部分煞車能力，於是周圍間質細胞產生的雌激素和黃體素便使子宮肌瘤繼續生長⁴。而HMGA2染色體重組則會抑制CDKn2a，使細胞再生不受控制，形成子宮肌瘤⁵。

這些分子醫學的研究讓我們對於子宮肌瘤的形成有了新的瞭解，並且也開始讓治療產生變化。由於發現子宮肌瘤可能受黃體素激化，過去曾使用過單一黃體素的治療模式已經慢慢在國際治療準則中消失。

子宮肌瘤的治療模式

現今的治療模式大略可分為手術、非手術治療、以及藥物治療。

手術治療模式：

對於有生育需求的婦女會以子宮鏡手術為首選，但通常會限制使用在黏膜下肌瘤的患者。對於肌肉層或是漿膜層肌瘤則很難使用子宮鏡手術。開腹式手術或是腹腔鏡手術則視手術困難度決定。通常如果肌瘤體積太大、太多顆、懷疑骨盆腔沾黏，則可能考慮以開腹手術進行。如果有生育需要，則進行肌瘤切除手術；如果沒有生育需求，則可考慮全子宮或次全切除手術。腹腔鏡手術在過去曾有部分學者認為直徑大於8公分的肌瘤不適合執行，但隨著手術方式的進步、甚至機械手臂手術的輔助、以及藥物的配合來減少肌瘤內的血液供應，大小已經不完全能限制微創手術的進行。

非手術治療模式：

最近也越來越多不同的侵入/非侵入治療方式可供選擇，例如子宮動脈栓塞、聚焦超音波(HIFU)消融都被認為具有相當程度的治療效果。

藥物治療模式：

對於子宮肌瘤所造成異常出血的治療以tranexamic acid為首選。合併有經痛患者則可加入非類固醇消炎藥(NSAIDs)類藥物緩解經痛症狀。單一使用黃體素治療在過去曾被大量使用，其對於症狀可能有幫助，但目前因子宮肌瘤分子醫學機轉漸漸明瞭，單獨使用黃體素的證據不足，已經逐漸不再被建議^{6,7}。

一、黃體素：對於子宮肌瘤可能會有兩個相對不同途徑的影響，第一是透過增加EGF以

及Bcl-2的表現來刺激肌瘤的生長；第二是抑制IGF的表現來抑制肌瘤的生長⁸。就實證醫學研究上來看，單一黃體素治療肌瘤確實證據不足。

二、雌激素混合黃體素：使用單一黃體素不被建議，那麼臨床上常用口服避孕藥來治療子宮肌瘤又如何呢？口服避孕藥，同時含有雌激素以及黃體素，可以使病患的月經規則並且控制經血出血量。但目前為止的實證醫學並無法證實使用口服避孕藥可以預防子宮肌瘤的產生，也無法證實使用口服避孕藥可以讓子宮肌瘤體積縮小。

由於子宮肌瘤是荷爾蒙敏感的良性腫瘤，新的藥物治療便嘗試以阻斷荷爾蒙刺激以達到治療肌瘤的臨床效果。

三、促性腺激素促效劑(GnRH agonist)：可以抑制腦下垂體功能，進而抑制卵巢濾泡生長與分泌雌激素的作用，造成低雌激素狀態，以改善子宮肌瘤造成的出血症狀。使用促性腺激素促效劑的期間，亦能使子宮肌瘤的體積下降。但研究也指出，一旦停止了使用促性腺激素促效劑，子宮肌瘤的體積便會快速恢復至治療前的大小^{9,10}。而且由於低雌激素狀態的副作用，促性腺激素促效劑並不建議單次療程超過六個月。由於促性腺激素促效劑的使用可讓肌瘤在三個月內體積縮小10-50%，所以很適合在子宮鏡或是腹腔鏡手術前給予，降低手術困難度¹¹。

必須注意的是，如果是肌肉層的子宮肌瘤，在給予促性腺激素促效劑後，子宮肌瘤會軟化，腹腔鏡子宮肌瘤切除手術時反而有時會比較困難切除。但無論是子宮鏡肌瘤切除、腹腔鏡肌瘤切除、或是腹腔鏡子宮切除，術前使用促性腺激素促效劑在實證上的統計皆證實能夠降低術中出血。

四、促性腺激素拮抗劑(GnRH antagonist)：雖然促性腺激素促效劑可以抑制腦下垂體功能，造成低雌激素狀態。但在剛注射藥物的前期會出現促效的效果，造成短時間內雌激素不降反升，而使症狀惡化。因此當促性腺激素拮抗劑(GnRH antagonist)發明時，很快就有學者用來代替促效劑來進行子宮肌瘤的治療。確實，幾乎所有使用促性腺激素拮抗劑來治療子宮肌瘤的試驗都發現了子宮肌瘤或是子宮體積的縮小¹²⁻¹⁴。促性腺激素拮抗劑相較促效劑，研究發現其可以在更短的時間內使肌瘤體積縮小，甚至可以在平均19天(範圍1-65天)便達到最大縮小的效果¹⁵。

五、黃體素受體調節劑(selective progesterone receptor modulator)：由於分子醫學漸漸讓學者們更了解子宮肌瘤的產生機轉，也讓我們更了解黃體素可能對於肌瘤有著促進的影響，所以針對黃體素治療的藥物也被開發來使用。黃體素受體調節劑(SPRM)主要取其對於黃體素受體拮抗效果，代表藥物為ulipristal acetate(UPA)，可以做為子宮肌瘤的治療藥物。UPA在

實驗中被發現可以抑制子宮肌瘤細胞的Bcl-2和VEGF表現，進而造成子宮肌瘤細胞凋亡(apoptosis)。UPA與促性腺激素促效劑相比，子宮肌瘤細胞凋亡的程度與比例在UPA組看起來比較高¹⁶。

在大規模的多中心研究(PEARL II)比較UPA與leuprolide acetate (GnRHa)對於子宮肌瘤的治療效果，發現控制出血的效果：使用UPA 10mg、UPA 5mg、以及leuprolide acetate 3.75mg，出血控制率98%、90%、89%。由研究指出，UPA與GnRHa相比，可以使急性出血症狀更快速獲得控制。由達到無月經狀態的中位數時間來比較，使用UPA 10mg、UPA 5mg、以及leuprolide acetate 3.75mg分別是5天、7天、以及21天。而在停藥後，使用UPA造成的子宮肌瘤體積縮減可以維持超過六個月也比使用GnRHa來得久¹⁷。

研究並指出，無論是在子宮鏡肌瘤切除手術或是腹腔鏡子宮肌瘤切除手術，術前使用UPA三個月，皆可使手術中出血降低、減少輸血，並能縮短手術時間。

六、雌激素受體拮抗劑：抑制黃體素對於子宮肌瘤的治療看起來非常有潛力，那麼如果能夠抑制雌激素，是否也能有不錯的療效呢？過去研究曾嘗試以雌激素阻斷劑(fulvestrant)治療子宮肌瘤，但很讓人失望的是，其對於出血症狀及子宮肌瘤體積皆無改善效果。

結語

近年分子醫學研究的發達，我們對於子宮肌瘤的產生機轉有了進一步的瞭解，雖然其中還有很多不明的問題尚待解答，但雌激素和黃體素在子宮肌瘤產生的機轉裡扮演的角色越發明顯。尤其黃體素的影響，讓藥物的治療開始有了不一樣的變化。現在醫療的進步，讓我們有了多元的治療選項可以提供給病患，手術治療可以利用子宮鏡手術、腹腔鏡手術、機械手臂手術、或是開腹手術進行。非手術治療還有聚焦超音波消融、子宮動脈栓塞的治療方式可供選擇。藥物的部分，單純的症狀治療仍可使用止血藥物、非類固醇消炎藥物。症狀治療仍可考慮口服避孕藥，但療效證據較為不足。若是單一黃體素治療則不建議。促性腺激素促效劑可做為短期藥物控制，也可以做為手術前的治療選項，但須注意低雌激素帶來的影響及副作用，並且需要注意停藥後的復發時間較短。黃體素受體調節劑的使用可以較迅速的控制急性出血，效果也比較持久。但在三個月的療程後需要讓月經至少來一次，以排除黃體素受體調節劑使子宮內膜增厚的作用，才能再進行下一次三個月的療程。由於先前在765,000的患者中出現了5位急性肝損傷的病患，所以目前治療準則建議使用UPA之前須抽血液肝功能檢測，並每個月重複抽血檢驗。子宮肌瘤的患者數量非常多，子宮肌瘤的治療最重要的是根據病患的年齡和症狀、以及對生育的需求，來多方面地通盤考量，再給予最適合病患的治療方式。

參考文獻

1. Mehine M, Kaasinen E, M.kinen N, et al: Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 2013; 369: 43-53.
2. Hodge JC, Kim TM, Dreyfuss JM, et al: Expression profiling of uterine leiomyomata cytogenetic subgroups reveals distinct signatures in matched myometrium: transcriptional profiling of the t(12;14) and evidence in support of predisposing genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 2012; 21(10): 2312-29.
3. M.kinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al: MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011; 334 (6053): 252-5.
4. Markowski DN, Drieschner N, Helmke BM, Bullerdiek J, et al: MED12 mutations in uterine fibroids — their relationship to cytogenetic subgroups. *Int J Cancer* 2012; 131(7): 1528-36.
5. Hammond SM, Sharpless NE: HMG A2, microRNAs, and stem cell aging. *Cell* 2008; 135(6): 1013-6.
6. Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A, et al: The Working Party of the New Zealand Guidelines Group. An evidence-based guideline for the

- management of uterine fibroids. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41(2): 125–40.
7. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J: The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003; 25(5): 396–405.
 8. Xu Q, Ohara N, Liu J, et al: Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod* 2008; 14(3): 181–91.
 9. Matta WHM, Shaw RW, Nye M: Long-term follow-up of patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist buserelin. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(2): 200–6.
 10. Letteri GS, Shawker TH, Collins RL, et al: Efficacy of gonadotropin releasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1989; 51(6): 951–6.
 11. Mettler L, Alvarez-Rodas E, Semm K: Hormonal treatment and pelviscopic myomectomy. *Diagn Ther Endosc* 1995; 1(4): 217–21.
 12. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Rivier J, Vale W, Yen SS: Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 1993; 60(4): 642–6.
 13. Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP, et al: Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod.* 1997; 12(9): 2028–35.
 14. Felberbaum RE, Germer U, Ludwig M, et al: Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotrophin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1998; 13(6): 1660–8.
 15. Flierman PA, Oberyé JJ, Hulst VP, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG* 2005; 112(5): 638–42.
 16. Horak P, Mara M, Dundr P, et al: Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 436174.
 17. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al: Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366(5): 421–32. 