

Progestinici e fibromatosi uterina

Anna Lisa Campedelli, Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Alessia Prati, Giovanna Bosco, Giulia Despini, Federica Ricchieri, Alessandro D. Genazzani

CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

INTRODUZIONE

Il mioma uterino è la neoplasia uterina benigna più frequente; si sviluppa dalle cellule muscolari lisce che compongono il miometrio [1]. Lo si riscontra come reperto clinico, spesso occasionale, nel 30% delle donne al di sopra dei 35 anni d'età. Il fibroma uterino è solitamente asintomatico, ma nel 30% dei casi può essere causa di sintomi vari, come dismenorrea, menorragia, senso di peso a livello pelvico, infertilità, abortività ricorrente e, quando raggiunge dimensioni elevate, può indurre la comparsa di sintomi da compressione degli organi circostanti, specialmente della vescica [2].

SEDI E CLASSIFICAZIONE

Nella stragrande maggioranza dei casi i fibromi si sviluppano a carico dell'utero, ma potenzialmente possono svilupparsi ovunque dell'organismo, ad esempio a livello del tratto gastro-intestinale, della cute, oppure nell'ambito delle pareti dei vasi (leiomiomatosi intravenosa) [2].

La localizzazione anatomica dei fibromi determina il tipo e l'entità dei sintomi ed influenza di fatto il trattamento [3]. I fibromi sottosierosi, compresi quelli peduncolati, sono distanti dalla cavità endometriale e raramente determinano disordini mestruali. Tuttavia, quando i fibromi sottosierosi aumentano di dimensioni, possono causare sintomi da compressione, come accade per la vescica, inducendo l'aumento della frequenza menzionale. I miomi intramurali sono localizzati nell'ambito del tessuto muscolare uterino, ma possono arrivare ad improntare la cavità endometriale e provocare disordini mestruali [4]. I fibromi sottomucosi sono localizzati interamente o parzialmente all'interno della cavità endometriale, pertanto sono quelli che causano alterazioni mestruali di maggiore entità. Si suddividono in quelli di tipo I (che improntano la cavità endometriale per più del 50%), e in quelli di tipo II (con meno del 50% del volume del fibroma che aggetta nella cavità endometriale) [5].

EZIOLOGIA

La serie di eventi che determinano la trasformazione di una cellula muscolare liscia in una cellula fibromatosa non sono ancora del tutto noti [6-11], e varie sono le teorie proposte:

- » la cellula muscolare liscia andrebbe incontro a muta-

zioni genetiche a causa dell'azione di composti ambientali (xenoestrogeni) [12];

- » la trasformazione della cellula muscolare liscia sarebbe il risultato di mutazioni somatiche e/o, meno frequentemente, di alterazioni molecolari del cromosoma X [13-16];
- » la trasformazione miomatosa della cellula muscolare liscia sarebbe il risultato di disordini nella risposta della cellula stessa a segnali extracellulari provenienti da miofibroblasti trasformati [17-19].

È ormai noto che la crescita del fibroma è regolata dalla presenza degli steroidi ovarici. Infatti la maggior parte delle informazioni a disposizione sullo sviluppo dei fibromi sottolinea il ruolo fondamentale degli estrogeni e del progesterone [20]. Brandon [21-23] ha dimostrato per primo che a livello delle cellule muscolari e connettivali del fibroma esiste una maggiore espressione dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone rispetto al miometrio circostante. Peraltro il miometrio, come l'endometrio, presenta variazioni cicliche a livello molecolare che risultano regolate dagli steroidi ovarici: il miocita trasformato, come il suo progenitore, mantiene elevati livelli di recettori per il progesterone durante tutto il ciclo ovarico e presenta elevati livelli di recettori per gli estrogeni all'inizio della fase follicolare [24].

Dal momento quindi che la crescita del mioma si visualizza nel corso della vita riproduttiva, è ben evidente il ruolo chiave dell'azione estrogenica. Un numero sempre più alto di evidenze suggerisce che l'azione degli estrogeni sarebbe in parte mediata da fattori di crescita locali come l'EGF (epidermal growth factor) e l'IGF (insulin growth factor) [23, 25-26].

Nelson [30] ha dimostrato che, nel tessuto muscolare uterino di origine murina, gli effetti del 17 β -estradiolo potrebbero essere mediati dall'EGF e che l'EGF stesso è in grado di sostituire il 17 β -estradiolo nel promuovere la crescita del tratto genitale femminile.

Infatti il trattamento con EGF delle cellule di mioma uterino in coltura determina un aumento della proliferazione cellulare, aumentando l'espressione della proteina PCNA, che interviene nei processi di replicazione cellulare [20].

Molti dati suggeriscono inoltre che l'IGF1 è coinvolto nella proliferazione delle cellule miomatose [31-34]. Di fatto i livelli di RNA messaggero che codifica per il recettore dell'IGF1 sono marcatamente più alti nelle cellule di mioma rispetto a

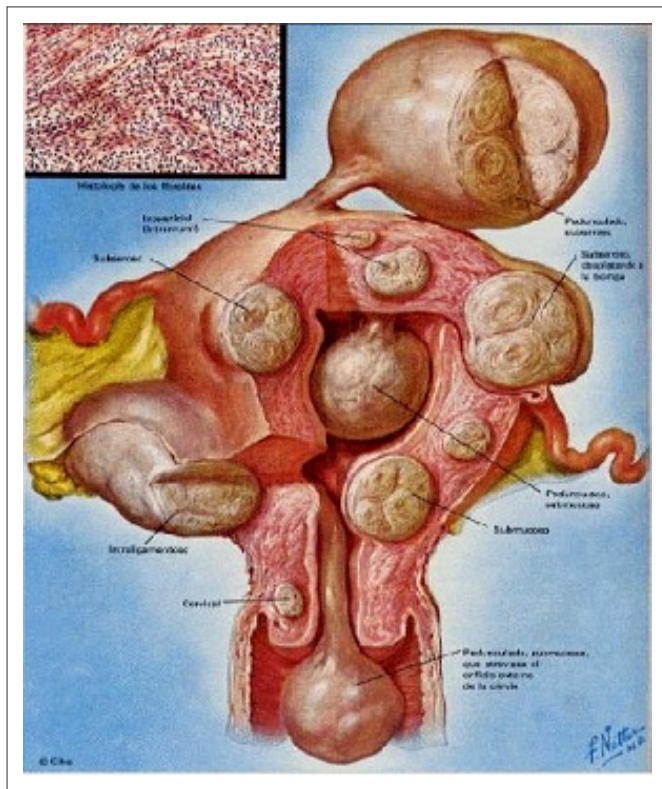


Fig. 1 - I fibromi uterini possono svilupparsi interamente nello spessore del miometrio (fibromi intramurali o interstiziali), possono protrudere all'interno della cavità peritoneale attraverso la superficie sierosa dell'utero (fibromi sierosi e pedunculati), oppure possono aggettare all'interno della cavità uterina (miomi sottomucosi). Un'evenienza meno frequente è il riscontro di fibromi a livello della cervice uterina o delle tube. Raramente i fibromi si possono sviluppare nell'ambito del legamento largo ed acquisire un apporto vascolare da altri organi intraperitoneali (fibromi parassiti).

quelle del miometrio circostante [35].

È stato dimostrato che l'IGF1 promuove il potenziale proliferativo delle cellule di mioma non solo aumentando l'espressione della proteina PCNA, ma anche inibendo l'apoptosi tramite la up-regolazione della proteina Bcl-2. Quest'ultima è il prodotto di un gene che inibisce l'apoptosi. La sua espressione è aumentata nelle cellule di mioma [20] ed è up-regolata dall'IGF1 e anche dal progesterone [36].

Recenti studi hanno dimostrato che l'estradiolo induce l'espressione dell'IGF1 [34-36], che ne media l'azione non solo stimolando l'attività mitotica, ma anche aumentando l'espressione dei recettori del progesterone [40-41].

A fronte di una vasta letteratura che ha indagato il ruolo degli estrogeni nello sviluppo dei fibromi uterini, il meccanismo d'azione del progesterone non è invece ancora stato chiaramente definito. Di fatto è stato dimostrato che il progesterone up-regola la proteina PCNA in vitro e che l'espressione di questa proteina è significativamente maggiore nelle cellule di mioma rispetto alle cellule di miometrio circostante durante l'intera durata del ciclo mestruale. Questo spiega la spinta proliferativa delle cellule di mioma rispetto alle cellule del miometrio circostante nell'ambito dello stesso utero [20].

Nei monostrati di cellule miomatose in coltura, l'aggiunta di estrogeni e progesterone determina un aumento dell'espressio-

ne della proteina PCNA, cosa che invece non accade nelle colture di cellule muscolari normali. Il fatto che il progesterone up-regoli la proteina PCNA in vitro, concorda con quanto osservato in vivo: nella fase secretiva, dominata dal progesterone, l'espressione della proteina PCNA è maggiore che nella fase proliferativa [20].

È fondamentale ricordare che il progesterone up-regola non solo l'espressione della proteina PCNA, ma anche quella dell'EGF, mentre l'estradiolo aumenta l'espressione della proteina PCNA e del recettore per l'EGF.

Com'è già stato detto anche l'EGF gioca un ruolo cruciale come fattore locale di crescita del mioma. L'aumento dell'espressione della proteina PCNA indotto dal progesterone potrebbe essere mediato proprio dall'aumentata espressione delle proteine EGF-like data dal progesterone, mentre l'aumento della proteina PCNA determinato dall'estradiolo potrebbe essere mediato dall'aumento dell'espressione dei recettori per l'EGF sempre modulato dall'estradiolo [20].

Peraltro l'effetto di estradiolo e progesterone sul tessuto miomatoso è solo legato ad una sua maggiore sensibilità biologica a tali ormoni, dato che le concentrazioni dei due steroidi a livello dei fibromi sono analoghe a quelle riscontrate a livello del miometrio normale [42]. Il fatto poi che le cellule di mioma poste in coltura dimostrino una maggiore risposta al progesterone se confrontate con le cellule del miometrio normale conferma l'ipotesi di Brandon [21], che ha dimostrato che l'RNA messaggero che codifica il recettore del progesterone a livello delle cellule miomatose è over-espresso. Il progesterone, legandosi ai suoi recettori, up-regola l'espressione della proteina Bcl-2 e down-regola l'espressione del TNF α , citochina pro-apoptotica [43-44]. Questo meccanismo di fatto farebbe supporre che il progesterone contribuisca alla sopravvivenza delle cellule miomatose anche perché ne inibisce l'apoptosi. Altri studi indicano che gli estrogeni, nelle cellule miomatose poste in coltura, inibiscono la proteina P53, che appartiene alla famiglia degli oncosoppressori, mentre il progesterone non esercita effetti su tale proteina.

Riguardo all'IGF1, è stato dimostrato che il progesterone down-regola l'espressione di tale proteina nelle cellule miomatose, mentre non influenzerebbe i livelli del recettore per l'IGF1 stesso [20]. Studi più recenti dimostrano che il progesterone potrebbe esercitare una duplice azione sulla crescita dei miomi uterini: da un lato svolge un'azione stimolante up-regolando l'espressione dell'EGF e della proteina Bcl-2 e down-regolando l'espressione del TNF α , dall'altro lato è in grado di inibire la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali miomatose down-regolando l'IGF1.

OSSERVAZIONE E MONITORAGGIO

Fig- 2 È attuabile nelle pazienti asintomatiche o con sintomi di entità lieve/moderata, e nelle pazienti in perimenopausa senza metrorraggia; è una strategia "wait and see" con visite periodiche di controllo e di monitoraggio ecografico, che al primo manifestarsi di sintomi più o meno gravi deve essere seguita da una azione terapeutica.

TERAPIA

Pur non essendoci univocità di comportamento relativamente al trattamento della fibromatosi uterina, scorriamo in modo

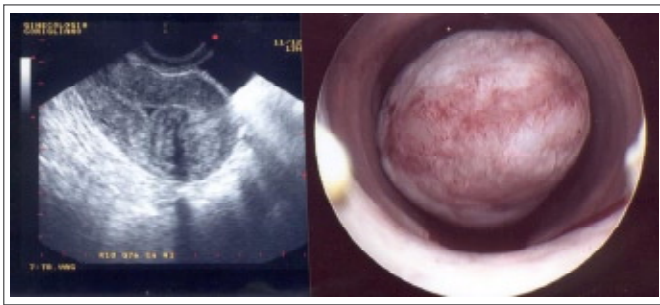


Fig. 2 - Immagine ecografica di moma intracavitario e corrispondente aspetto isteroscopico.

schematico le indicazioni terapeutiche proponibili ad una azione di monitoraggio clinico e trattamento ambulatoriale [45-47].

OPZIONI TERAPEUTICHE MEDICHE

La terapia medica è attuabile nelle pazienti che, per la presenza di miomi o fibromatosi uterina, presentano sintomi fastidiosi o ingravescenti, quali menometrorragie con anemia più o meno marcata.

Gli schemi terapeutici proponibili sono vari:

1. GnRH Analoghi

Si sono dimostrati efficaci nel diminuire il volume totale dell'utero, il volume dei miomi uterini ed il sanguinamento [48]. Questi effetti sono il risultato dello stato di ipogonadismo ipogonadotropo indotto dalla stimolazione continua del recettore per il GnRH, ma potrebbero entrare in gioco altri meccanismi; pare infatti che gli analoghi del GnRH favoriscano fenomeni di degenerazione ialina e necrosi a livello delle cellule miomatose, che ne riducano il numero e le dimensioni e possano determinare una diminuzione del flusso ematico a livello uterino [49-50]. Tuttavia l'utilizzo di tali preparati è limitato dagli effetti collaterali e dai rischi connessi all'uso prolungato [51]. La presenza di tali controindicazioni fa sì che la terapia con GnRH analoghi sia limitata a brevi periodi di tempo, ad esempio in fase preoperatoria, per ridurre le dimensioni e la vascolarizzazione dei miomi, oppure nelle donne in premenopausa, in procinto di avere un blocco fisiologico della produzione estrogenica [52-53].

Per migliorare i sintomi menopausali connessi all'uso di questi composti, essi vengono talora associati ad altre formulazioni [53]:

- » GnRH analoghi + estro-progestinici (add back therapy) [54-55],
- » GnRH analoghi + tibolone: è stato dimostrato che le donne trattate con GnRH analoghi + tibolone, rispetto alle pazienti trattate con i soli GnRH analoghi, non presentavano differenze significative nei sintomi correlati al mioma, ma dimostravano una riduzione dei sintomi vasomotori, delle sudorazioni notturne e nella secchezza vaginale [56-57]. Inoltre, le pazienti trattate con GnRH analoghi + tibolone, non presentavano riduzione della densità minerale ossea. Quindi il tibolone rappresenta un possibile ausilio nel prevenire i disturbi menopausali e la riduzione della densità minerale ossea indotti dagli schemi terapeutici con GnRH analoghi [56-57].

- » GnRH analoghi + progestinici: i progestinici rivestono notevole importanza nella crescita dei fibromi uterini. Tuttavia l'aggiunta di Medrossiprogesterone acetato (MAP) (20 mg) ai GnRH analoghi per 12 mesi si è dimostrata inefficace nel ridurre il volume totale dell'utero; al contrario le pazienti sottoposte a terapia con GnRH analoghi + placebo hanno avuto una diminuzione del 73% del volume totale dell'utero [58].
- » GnRH analoghi + Raloxifene: le pazienti trattate per 18 mesi con GnRH analoghi + Raloxifene, un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, hanno dimostrato una diminuzione significativa del volume totale dell'utero e del volume dei miomi, senza modificazioni della densità minerale ossea e dei markers di catabolismo osseo. Le pazienti hanno riportato sintomi vasomotori, ma nessuna ha abbandonato lo studio per questo motivo [59].

2. Antagonisti del GnRH

La Food and Drugs administration degli Stati Uniti ha consentito l'utilizzo per scopi terapeutici della Abarelina, della Cetorelina e della Ganirelina, composti che rientrano nella classe degli Antagonisti del GnRH. Questi agenti vengono somministrati per via iniettiva solitamente alla dose di 5 mg per due volte al dì per i primi 2 giorni, ed in seguito alla dose di 0,8 mg per due volte al giorno per almeno 3 mesi successivi. Il meccanismo d'azione di tali sostanze consiste nell'inibizione diretta dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi mediante l'occupazione dei recettori ipofisari per il GnRH. Gli antagonisti del GnRH competono con il GnRH endogeno, e con gli analoghi del GnRH esogeni, per il legame al recettore specifico, bloccandone l'azione [60-61]. A differenza dei GnRH analoghi, gli antagonisti del GnRH hanno azione immediata, bloccando in pochi giorni la produzione endogena di gonadotropine. Questo li rende farmaci molto maneggevoli nella pratica clinica, dal momento che, alla sospensione della terapia, si ha un ripristino efficace e rapido della funzionalità dell'asse riproduttivo [62]. Le prime formulazioni di antagonisti del GnRH avevano determinato in qualche caso la comparsa di reazioni sistemiche e locali legate al rilascio di istamina, mentre le formulazioni più recenti sono meglio tollerate e presentano minori effetti collaterali [63]. Le maggiori esperienze con gli antagonisti del GnRH si hanno in ambito di riproduzione medicalmente assistita e di terapia medica del carcinoma prostatico, dove questi composti si sono rivelati efficaci in base alla Evidence Based Medicine. Non esistono studi randomizzati controllati riguardo all'utilizzo degli antagonisti del GnRH nella terapia della fibromatosi uterina, ma numerosi studi osservazionali condotti su piccoli gruppi di pazienti suggeriscono un effetto benefico [65-66]. La somministrazione giornaliera di 2 mg di Ganirelina si è ad esempio dimostrata efficace nella riduzione del volume dei fibromi e dell'utero in toto nelle paziente in premenopausa con scarsi effetti collaterali [67]. Se in futuro dovessero essere rese disponibili delle formulazioni di antagonisti del GnRH a lunga durata d'azione, esse potrebbero essere utilizzate in alternativa ai GnRH-analoghi nel trattamento pre-operatorio.

3. Modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni (SERMS)

Si tratta di composti, come il Raloxifene ed il Tamoxifene, utilizzati comunemente nella terapia del carcinoma della mammella. Sono ligandi non steroidei del recettore per gli estrogeni, che agiscono come agonisti degli estrogeni in alcuni tessuti e come antagonisti in altri. Essi si legano al recettore per gli estrogeni inducendone delle modificazioni conformazionali che esitano in una differente espressione dei geni estrogeno-regolati [68]. Dal momento che gli estrogeni influenzano la crescita dei fibromi, i SERMs rivestono un potenziale ruolo nella terapia della fibromatosi uterina. Tuttavia, a causa del suo potenziale effetto iperplastico sull'endometrio, il Tamoxifene non è mai stato utilizzato in studi randomizzati controllati comprendenti pazienti con fibromatosi uterina. Il Raloxifene invece sembra poter avere maggiori prospettive. Infatti alla dose giornaliera di 60 mg si è dimostrato efficace nel ridurre il volume dei fibromi nel giro di un anno, ma solo in pazienti in postmenopausa [69]. D'altra parte le pazienti in premenopausa non hanno risposto allo stesso tipo di trattamento, nemmeno a dosi maggiori (180 mg al dì) [70]. Questo probabilmente dipende dal fatto che il Raloxifene è in grado di contrastare l'azione degli estrogeni solo quando questi si trovano a basse concentrazioni, come nelle donne in postmenopausa, mentre non è in grado di fare lo stesso nelle pazienti con maggiori dosi di estrogeni circolanti [71]. Gli effetti collaterali legati all'uso del Raloxifene sono rari, tra questi il maggiore è rappresentato dall'aumento del rischio di tromboembolismo venoso [72]. In definitiva, sebbene il Raloxifene sembri essere utile nella terapia della fibromatosi uterina, pochi studi in letteratura ne supportano l'impiego, e la presenza di effetti collaterali per adesso ne riduce l'utilizzo [73].

4. Modulatore selettivo del recettore per il progesterone

Si tratta di composti che si legano al recettore per il progesterone e svolgono un'attività mista agonista-antagonista. Ad oggi un solo farmaco di questa classe, l'Asoprisnil, è stato testato in trial clinici. Questo composto possiede un'elevata specificità tissutale e si lega al recettore per il progesterone con un'affinità 3 volte maggiore rispetto al progesterone stesso [74]. Gli studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati controllati, di fase II, versus placebo, hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di 3 dosi di Asoprisnil (5, 10 e 25 mg versus placebo) in un campione di 129 donne affette da fibromatosi uterina per un periodo di 12 settimane [75-76]. L'Asoprisnil si è dimostrato in grado di ridurre il volume dei fibromi e dell'utero in toto in maniera dose-dipendente. Inoltre nei tre gruppi di donne trattate si è avuto anche un calo del sanguinamento uterino anomalo legato alla presenza dei miomi.

5. Inibitori dell'aromatasi

Sono farmaci che riducono i livelli plasmatici di estrogeni nelle pazienti in post-menopausa inibendo o inattivando l'aromatasi, l'enzima che catalizza il passaggio degli androgeni, come l'androstenedione, in estrogeni [77]. Dal momento che le cellule miomatose e le cellule del sottocute esprimono l'aromatasi, esse sono in grado di produrre estrogeni, e questo spiega perché i miomi in post-menopausa non sempre regrediscono. D'altra parte questa osservazione rende conto del possibile ruolo de-

gli inibitori dell'aromatasi nella terapia dei miomi sintomatici nelle donne in pre-menopausa e in menopausa [78]. Ad oggi l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi è stato riportato solo in alcuni "case reports". L'Anastrozolo, un composto di III generazione, è stato utilizzato con successo nel trattamento del sanguinamento uterino da fibromatosi in una paziente obesa in post-menopausa [79]. Un'altra molecola della classe degli inibitori dell'aromatasi, il Fadrozolo, ha ridotto le dimensioni di un grosso mioma che causava ritenzione di urina in una paziente in peri-menopausa [80]. Gli effetti collaterali degli inibitori dell'aromatasi sono quelli ben noti da carenza di estrogeni, ma in genere, se utilizzati per breve tempo, si tratta di composti ben tollerati. Inoltre essi, per quanto riguarda la terapia della fibromatosi uterina nelle donne obese in post-menopausa, appaiono preferibili rispetto ai composti attivi sul recettore del progesterone, dal momento che questi ultimi possono esacerbare i disordini nel metabolismo lipidico in questo tipo di pazienti, spesso ipertese.

6. Cabergolina

È un derivato dell'acido lisergico, che, come agonista della Dopamina, viene utilizzato nella terapia delle iperprolattinemie e/o degli adenomi prolattina-secrenti e per inibire la lattazione. Le basi teoriche del suo impiego nella terapia della fibromatosi uterina risiedono nel fatto che ha effetti inibitori (dopaminergici) sulla secrezione del GnRH e quindi sulla funzione gonadica. Esiste solo uno studio iraniano che ha confrontato la Cabergolina con la Diaferelina (un agonista del GnRH) dimostrando una riduzione dei miomi con entrambi i trattamenti e una minore incidenza di effetti collaterali con la cabergolina [81].

7. Danazolo

Nella pratica ginecologica, il danazolo è stato utilizzato soprattutto nella terapia dell'endometriosi, ma, con l'avvento di farmaci con minori effetti collaterali, come ad esempio gli analoghi del GnRH, il suo uso è progressivamente diminuito. È un derivato del testosterone, svolge azione simil-androgenica ed inibisce la steroidogenesi agendo a livello di numerosi enzimi. Il danazolo riduce la sintesi degli estrogeni e della SHBG, inoltre, legandosi con elevata affinità al recettore per il progesterone, svolge anche attività anti-progestinica. Per questi motivi il danazolo è stato utilizzato in alcuni trial clinici per la terapia delle fibromatosi uterina. È stato dimostrato che il danazolo riduce il volume dei miomi e dell'utero in toto, mentre aumenta l'impedenza dell'arteria uterina. Tale effetto sui vasi uterini suggerisce che il meccanismo d'azione del danazolo potrebbe anche essere di tipo vascolare [82]. Rispetto al gestrinone, il danazolo induce più rapidamente l'atrofia endometriale, con una più efficace azione inibitoria sull'attività secretoria cellulare [83].

8. Gestrinone

Si tratta di uno steroide dotato di attività anti-estrogenica ed anti-progestinica a livello dell'endometrio e di altri tessuti. Questa molecola inoltre è in grado di indurre modificazioni sull'apporto ematico a livello dell'utero [84], ed esercita un effetto inibitorio a livello ipofisario bloccando in maniera reversibile la produzione di godanotropine già dopo un mese

di trattamento. Tali proprietà lo rendono uno dei farmaci più utilizzati nella terapia dell'endometriosi. Dagli ultimi anni '80 il suo uso è stato preso in considerazione anche per la terapia della fibromatosi uterina, ma a tutt'oggi non ci sono studi randomizzati controllati versus altri farmaci o versus placebo. Negli studi osservazionali presenti in letteratura il gestrinone, se somministrato tramite pessario vaginale, si è dimostrato in grado di ridurre il volume dei fibromi e di diminuire l'entità e la frequenza dei sanguinamenti anomali, come anche dei sintomi correlati alle dimensioni dei fibromi [85-87].

9. Dispositivi intrauterini con progestinico e progestinici

Sebbene i progestinici, da soli o in combinazione con gli estrogeni, siano efficaci nella terapia dei sanguinamenti uterini anomali nelle donne in premenopausa, con o senza fibromatosi uterina, il mioma di per sé risponde in maniera diversa all'esposizione ai progestinici [88]. È importante sapere che l'attività mitotica del mioma è in genere aumentata dal progesterone [89] e dai progestinici come il Noretinodrel [90], e che gli effetti terapeutici dei GnRH analoghi possono essere antagonizzati dall'aggiunta di MAP [91].

Mancano studi sistematici riguardo all'azione dei preparati progestinici sui miomi uterini ma, dal momento che il progesterone può promuovere la crescita del mioma, l'utilizzo di questi composti appare attualmente limitato [88].

Tuttavia si possono identificare alcune eccezioni: infatti, ad esempio, i dispositivi intrauterini (IUD) medicati al progesterone rappresentano uno degli strumenti più utilizzati ed efficaci nella terapia medica dei miomi e del sintomo cardine della fibromatosi uterina: la menometrorragia con o senza anemizzazione.

La IUD medicata con progesterone, nello specifico con Levonorgestrel (LNG-IUD), è un dispositivo intrauterino a forma di T rivestito con un reservoir di 52 mg di LNG, un 19-norprogestinico, che viene rilasciato alla dose giornaliera di 20 mcg [92]. L'utilizzo di tale dispositivo è per ovvi motivi riservato alle pazienti con volume uterino inferiore alle 12 settimane di amenorrea e cavità uterina normoconformata [93]. Grazie al lento rilascio di progesterone, la IUD al LNG si è dimostrata efficace nel ridurre la durata del sanguinamento e l'entità della perdita ematica mestruale, tramite l'inibizione della proliferazione endometriale e l'aumento dell'apoptosi cellulare [94]. La IUD al LNG rappresenta quindi una valida opzione terapeutica per le menorragie e l'anemia associate alla fibromatosi uterina [95-96]. L'effetto di riduzione della menometrorragia è tuttavia gravato da effetti collaterali, come l'aumento di volume della cavità uterina e lo spotting intermestruale [97]. Va detto inoltre che durante l'utilizzo della IUD al LNG non si verifica una riduzione delle dimensioni dei fibromi e dell'utero in toto, nemmeno dopo 12 mesi di utilizzo, ma si ha invece una involuzione atrofica dell'endometrio [95], e questo è il meccanismo che nel tempo riduce grandemente gli eventi emorragici.

I dati disponibili in letteratura sull'utilizzo della IUD al LNG nelle pazienti con fibromatosi uterina sono numerosi.

Un recente studio ha valutato l'outcome in termini di riduzione delle perdite ematiche mestruali in 67 donne trattate con IUD al LNG [93]. Già nell'arco di 3 mesi 22 (85%) delle 26 pazienti con menometrorragia documentata hanno visto ristabilirsi un flusso normale. In 12 mesi il 40% dell'intero campione ha ri-

portato una condizione di amenorrea e tutte le pazienti, tranne 1, hanno ottenuto concentrazioni di emoglobina maggiori di 12 mg/dl.

Uno studio prospettico ha valutato gli effetti della IUD medicata al LNG in 21 donne in premenopausa sottoposte ad 1 anno di follow-up [98]. Tra i criteri di elezione sono stati considerati in particolare l'assenza di malformazioni uterine e dimensioni uterine inferiori alle 12 settimane di gestazione. L'età media delle pazienti era di $47,05 \pm 4,9$ anni, quindi in età perimenopausale. In questo studio sono state riscontrate differenze significative prima e dopo l'utilizzo della IUD sia in termini di entità della menometrorragia sia in termini di valori di emoglobina. È stata osservata una riduzione del volume uterino medio, ma questo dato non è risultato statisticamente significativo. Il trattamento con IUD al LNG ha fallito solo in 4 (19%) pazienti, che sono state sottoposte ad isterectomia. I risultati sono simili a quelli riportati da altri autori [99-101]. A coronare l'efficacia terapeutica della IUD medicata va menzionato un altro studio comprendente casi selezionati di menometrorragia da fibromatosi uterina, in cui la IUD al LNG si è dimostrata efficace quanto la termoablazione endometriale con balloon [102].

Una review sistematica della letteratura del 2007 [103] suggerisce inoltre che nelle pazienti con fibromatosi uterina, con o senza menometrorragia, l'efficacia contraccettiva della IUD al LNG è ottimale, e la IUD al LNG riduce notevolmente il sanguinamento mestruale e la dismenorrea associate a fibromatosi uterina, pur non determinando una riduzione delle dimensioni totali dell'utero o quelle dei fibromi uterini [93]. Va inoltre ricordato che nelle pazienti con fibromatosi uterina i tassi di espulsione della IUD al LNG sono più alti che nelle donne senza fibromi.

Sebbene il miglioramento dei sintomi non sia garantito, la revisione sistematica della letteratura disponibile, indica che la IUD al LNG rappresenta un'opzione terapeutica adeguata per paziente selezionate con disturbi mestruali associati a fibromatosi uterina [103].

Il meccanismo con cui la IUD al LNG riduce la perdita ematica mestruale è verosimilmente il risultato del suo effetto soppressivo sulla replicazione endometriale, inducendo atrofia [104], e l'amenorrea indotta dalla IUD al LNG è mediata da modificazioni vascolari a livello dell'endometrio, come l'ispessimento delle pareti arteriose e l'obliterazione delle arteriole spirali mediante la trombosi dei capillari [105]. Nelle pazienti trattate con IUD al LNG per menometrorragia è stato dimostrato infatti un aumento dell'indice di resistenza media dell'arteria uterina [106]. L'effetto del dispositivo intrauterino sulle arterie uterine e sulle loro diramazioni potrebbe inoltre spiegare la riduzione del volume uterino medio che talora si osserva nelle pazienti trattate con IUD.

La IUD al LNG rilascia a livello locale alte concentrazioni di progestinico, per cui alcuni autori si sono chiesti se esistano altri effetti terapeutici legati più specificamente all'azione del LNG.

In un recente studio [107] è stato analizzato l'effetto del LNG sulla crescita e l'apoptosi di cellule di mioma ricavate dai pezzi operatori e messe in coltura.

Questo studio ha evidenziato che:

» nelle cellule di mioma trattate con LNG si osservano

modificazioni morfologiche e cito-strutturali: le cellule appaiono alterate, con vacuoli e materiale granulare a livello del citoplasma. All'osservazione con microscopio elettronico le cellule di mioma, dopo il trattamento con LNG, presentano vacuolizzazione nel citoplasma, espansione del reticolo endoplasmatico, trasformazione dei plastocondri nel tipo "a membrana mielinica", sfaldamento del nucleo e addensamento della cromatina; tutti segni precoci di apoptosi.

» Alla concentrazione di 10 mcg/ml il LNG presenta notevoli effetti inibitori sulla proliferazione delle cellule di mioma uterino ed aumenta il tasso di apoptosi. Tale effetto è sia dose che tempo dipendente.

Dato che il fibroma uterino è una neoformazione fibromuscolare steroide-dipendente, va detto che il progesterone gioca un ruolo chiave nel suo sviluppo. Numerosi studi clinici dimostrano che il numero delle cellule di mioma in fase replicativa è sostanzialmente più alto durante la fase luteale rispetto alla fase follicolare. Terapie a base di antagonisti del progesterone possono sopprimere la crescita dei fibromi uterini, dal momento che il recettore per il progesterone a livello del mioma è iperespresso rispetto al tessuto sano circostante [8, 21, 108]. È opinione generale che il progesterone stimoli l'attività mitotica del mioma e ne promuova la moltiplicazione cellulare. Tuttavia durante la gravidanza, quando le concentrazioni di progesterone circolante sono marcatamente elevate, nella maggioranza delle pazienti con fibromatosi uterina non si verifica un aumento esagerato del volume dei miomi [109]. Questi dati suggeriscono che il progesterone probabilmente gioca un duplice ruolo nel regolare la crescita dei miomi. Dati sperimentali dimostrano quindi che, nelle pazienti con fibromatosi uterina, l'uso dei progestinici è più indicato rispetto all'uso del progesterone naturale. Infatti la IUD al LNG rilascia giornalmente 20 mcg di LNG a livello della cavità uterina [110], pertanto il LNG raggiunge a livello locale concentrazioni 1000 volte superiori rispetto a quelle circolanti [101]. L'effetto di queste alte concentrazioni di LNG a livello della cavità uterina, rimane per gran parte non chiarito. Dallo studio citato emerge che il LNG inibisce la proliferazione delle cellule miomatose in vitro e che tale effetto è direttamente proporzionale alle concentrazioni di LNG ed al tempo di incubazione: dopo trattamento con 25 mcg/ml di LNG per 24, 48 e 72 ore, il tasso di proliferazione scende del 20,48%, del 21,10% e del 24,36% rispettivamente. Inoltre elevate concentrazioni di LNG riducono i livelli di IGF1, riducono l'espressione di geni proapoptotici come la proteina Bcl-2 e survivina, aumentano i livelli di fosforilazione della proteina p38 e attivano la caspasi 3.

L'uso terapeutico dei progestinici non è, ovviamente, legato al solo abbinamento con la IUD, ma anche come strumento integrativo o aggiuntivo al progesterone endogeno. Non tutti i progestinici sono utili in caso di fibromatosi uterina.

Tra i vari tipi di progestinici esistono profonde differenze in termini di struttura, caratteristiche metaboliche ed effetti farmacodinamici [111-113]. Mentre ormai da tempo è stato asodato che gli estrogeni promuovono la crescita del mioma, numerosi studi biochimici e clinici suggeriscono che i vecchi progestinici, senza componente estrogenica, possono essere efficaci nella terapia dell'endometriosi, ma non dell'adenomiosi o

della fibromatosi uterina [45, 121-122].

Un progestinico che sembra essersi dimostrato efficace nella terapia della fibromatosi uterina è il Dienogest. Il Dienogest è un progestinico selettivo che combina le proprietà dei 19-norprogestinici con quelle dei derivati del progesterone, con potenti effetti progestinici ma senza attività androgenica, mineralcorticoide e glucocorticoide [111-113].

Esiste un solo studio riguardo all'utilizzo del Dienogest nel trattamento dei sintomi associati a fibromatosi uterina [114]. Si tratta di uno studio retrospettivo caso-controllo del 2010, che ha messo a confronto due gruppi di pazienti in premenopausa:

- » pazienti con endometriosi associata fibromatosi uterina trattate con Dienogest 2 mg/die per 6 mesi;
- » pazienti con fibromatosi uterina, comparabili con le prime per età e parità, trattate con Leuprolide acetato sempre per un periodo di 6 mesi.

Delle 55 pazienti trattate con Dienogest, 6 presentavano fibromi uterini associati ad endometriosi. Il volume totale dei miomi è stato ridotto in maniera statisticamente significativa del $59,7 \pm 7\%$ rispetto al volume iniziale nel gruppo di pazienti trattate con Dienogest e del $51,9 \pm 5,5\%$ nel gruppo di pazienti trattate con GnRH analogo. Il tasso di riduzione del volume dei miomi è sovrapponibile nei due gruppi.

Vari studi indicano inoltre che il Dienogest è efficace nel migliorare il dolore pelvico associato all'endometriosi e l'estensione della malattia valutata laparoscopicamente [115-118]. Recentemente, la somministrazione di 2 mg/die di questo progestinico, ha dimostrato efficacia pari a quella dei GnRH analoghi (Leuprolide acetato e Buserelina) nel ridurre le algie pelviche da endometriosi [115, 118-119]. I trials clinici sull'efficacia del Dienogest nella terapia dell'endometriosi supportano l'utilizzo di tale progestinico anche nelle pazienti con fibromatosi uterina.

La patologia endometriosa e la fibromatosi uterina hanno infatti parecchi tratti in comune: entrambe sono patologie estrogeno-dipendenti che determinano spesso dolore pelvico e alterazioni del ciclo mestruale [120]. Inoltre, entrambe presentano spesso una gravità di sintomi che è scarsamente correlata con i reperti pre-operatori ed intra-operatori, rendendo difficile la programmazione chirurgica. Recentemente Huang ed altri autori hanno dimostrato la frequente associazione delle due condizioni [120]. Studiando l'effetto del Dienogest sulla malattia endometriosa, è stata dimostrata una riduzione significativa del volume dei miomi coesistenti.

Numerosi studi dimostrano l'efficacia dello stato ipoestrogenico indotto dai GnRH analoghi nella terapia dei fibromi uterini [45, 121-122]. Tuttavia il trattamento con GnRH analoghi è spesso associato ai cosiddetti "sintomi da deficit ovarico", come i disturbi vasomotori, la secchezza vaginale e una significativa perdita di massa ossea, che precludono l'uso a lungo termine di tali composti [45, 121-122]. Di conseguenza gli analoghi del GnRH possono essere utilizzati solo nel breve termine, come misure temporanee nelle pazienti in premenopausa, o come terapia preoperatoria per ridurre le dimensioni dei miomi, ristabilire adeguate concentrazioni di emoglobina e diminuire la perdita ematica intraoperatoria [122].

Il Dienogest invece presenta un'azione di modesta soppres-

sione dell'estradiolo, e pertanto possiede molteplici vantaggi rispetto ai GnRH analoghi, che richiedono una add-back therapy con estrogeni se usati per più di 6 mesi [113, 119]. Inoltre il Dienogest, a differenza dei GnRH analoghi, non è associato ad aumento dell'incidenza di sintomi vasomotori [118-119]. In conclusione, il Dienogest può essere utile nelle pazienti in cui non è indicato il trattamento chirurgico ed in cui si desidera ottenere una riduzione del volume dei miomi. Rappresenta inoltre una valida opzione terapeutica nelle pazienti con fibromatosi uterina che lamentano dolore, senso di peso pelvico, ipermenorrea o altri tipi di sanguinamento uterino anomalo e desiderano mantenere la loro capacità riproduttiva; nelle pazienti che rifiutano l'isterectomia; nelle pazienti con alti indici di rischio operatorio e nelle giovani donne con problemi di infertilità.

Un altro tra i progestinici maggiormente utilizzati nella pratica clinica nelle pazienti in peri e post-menopausa è il Noretisterone acetato (NETA). Si tratta di un derivato del 19-Nortestosterone appartenente al gruppo degli estrani. È utilizzato comunemente da molti anni nella terapia dei sanguinamenti uterini anomali in peri e post-menopausa e come componente di diversi schemi di terapia sostitutiva. Esistono alcuni studi in letteratura che hanno indagato le potenzialità terapeutiche e gli effetti collaterali di un preparato somministrato per via orale, il Norcolut, contenente NETA alla dose di 5 mg. Uno di questi studi ha incluso 40 pazienti, con età compresa dai 17 ai 52 anni, affette da sanguinamento post-menopausale con iperplasia cistica conclamata, irregolarità del ciclo mestruale, adenomiosi, sintomi per-menopausali e fibromatosi uterina con menometrorragia [123]. Le pazienti hanno assunto il Norcolut per un lasso di tempo comprendente da 1 a 6 cicli mestruali. La terapia si è dimostrata efficace con una bassa incidenza di effetti collaterali. Un altro studio ha indagato gli effetti biologici del Norcolut sulle lesioni uterine dell'endometrio e del miometrio [124]. In questo studio sono state arruolate 434 pazienti in età riproduttiva con iperplasia o polipi dell'endometrio, fibromi uterini, endometriosi o con più patologie associate. Le pazienti sono state valutate prima e dopo il trattamento con Norcolut. Tale composto si è dimostrato in grado di regolare il ritmo e la quantità del sanguinamento mestruale e di inibire la crescita delle formazioni tumorali (polipi o miomi). Inoltre sono state osservate una regressione del volume dei miomi, una normalizzazione del profilo steroideo, una diminuzione dell'espressione dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone e una trasformazione secretiva dell'endometrio. Queste modificazioni indotte dal NETA hanno portato, in ultima analisi, ad una regressione delle lesioni uterine.

Pertanto i preparati a base di NETA possono essere utilizzati con vantaggio nella pratica clinica per il trattamento dei sanguinamenti uterini disfunzionali e delle irregolarità mestruali, nonché in ambito di terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa e per ridurre i sintomi associati all'adenomiosi.

FIBROMATOSI UTERINA E TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA IN POST-MENOPAUSA

Se la terapia medica dei fibromi nelle pazienti in età fertile è ancora oggetto di studio, il ruolo della terapia orale sostitutiva (HRT) nelle pazienti in menopausa con fibromatosi uterina è altrettanto dibattuto. È risaputo infatti che

le patologie ormono-dipendenti rappresentano una controindicazione relativa all'utilizzo della HRT, dal momento che la terapia estro-progestinica potrebbe produrre uno stimolo proliferativo aumentando il volume dei fibromi e i sintomi correlati [125]. Di conseguenza in letteratura esistono pochi studi riguardanti l'utilizzo di HRT nelle pazienti in post-menopausa con fibromatosi uterina.

In termini di parametri morfologici, Schwartz ha dimostrato che il volume dei miomi non aumenta dopo un anno di HRT [126], e Sener ha dimostrato che il volume dei miomi non aumenta in maniera significativa dopo un anno di terapia sequenziale continua con estrogeni coniugati equini e 2,5 mg di Medrospan acetato [127]. Dal medesimo studio emerge però che le dimensioni dei miomi aumentano in modo statisticamente significativo se lo schema di terapia consiste in estradiolo transdermico alla dose di 0,05 mg e MAP alla dose di 5 mg [127]. Dal momento che le dosi di estrogeno si equivalgono, il differente effetto sulle dimensioni dei miomi è verosimilmente da attribuire al dosaggio del progestinico. Questo dato è coerente con altri studi che hanno dimostrato che il progesterone (in termini di funzionalità recettoriale e livelli ematici) e non tanto gli estrogeni riveste un ruolo critico nella regolazione della crescita dei miomi in post-menopausa [128-129].

Uno dei pochi studi presenti in letteratura sull'argomento ha indagato gli effetti della HRT sulle dimensioni dei miomi e sull'indice di pulsilità (PI) delle arterie uterine e ha valutato la correlazione tra l'impedenza di flusso dell'arteria uterina ed il tasso di crescita dei miomi [130]. Le pazienti sono state sottoposte ad esame ultrasonografico al tempo 0 e ad intervalli di 3 mesi per 12 mesi. Esse hanno ricevuto per un anno uno schema di terapia sequenziale continua così composto: 17β-estradiolo transdermico somministrato in maniera continua per 28 giorni, con dismissione giornaliera di 0,05 mg, più Nomegestrolo acetato aggiunto alla dose di 5 mg/die in maniera sequenziale dal 17° al 28° giorno del ciclo. Il Nomegestrolo acetato è un progestinico con ridotta attività androgenica; durante i 12 mesi di trattamento non ha determinato un aumento statisticamente significativo del volume dei fibromi.

Questo suggerisce che il controllo ultrasonografico a breve termine potrebbe essere utile per identificare i miomi a più alto rischio di crescita, mentre pare che la localizzazione del mioma stesso non rivesta alcun valore predittivo.

I dati riguardanti lo studio Doppler delle arterie uterine dimostrano che la HRT determina variazioni sulla funzionalità dei vasi già dopo soli 3 mesi di trattamento [131-133]. Nelle pazienti senza patologie uterine la HRT riduce le resistenze vascolari e aumenta la perfusione delle arterie uterine. Nelle pazienti con fibromatosi uterina il flusso vascolare presenta valori basali di PI più bassi rispetto alla norma, ma la HRT aumenta in maniera significativa la resistenza a livello delle arterie uterine, come accade in molte neoplasie che sviluppano una vascolarizzazione locale, a causa dell'alterazione dell'equilibrio tra ormoni e recettori [134-137].

Lo studio citato in precedenza [130] ha dimostrato che i valori di PI basali sono più bassi nei casi di fibromi uterini che durante la terapia con HRT presentano più alto potenziale di crescita. L'ultrasonografia Doppler può essere quindi utilizzata per valutare la crescita dei miomi, tramite la misurazione del flusso

delle arterie uterine e del flusso delle arterie intramurali [136, 138]. Sembra che lo studio Doppler delle arterie uterine abbia un valore predittivo maggiore rispetto a quello delle arterie intramurali, che poco si correla con la proliferazione cellulare e l'entità dell'angiogenesi [139]. In definitiva il riscontro di un basso indice di resistenza a livello delle arterie uterine in una paziente con fibromatosi uterina potrebbe indicare il rischio di crescita dei fibromi stessi durante la somministrazione di HRT. La determinazione del valore di PI delle arterie uterine potrebbe quindi essere utile per predire il potenziale di crescita del mioma e potrebbe essere utilizzato come parametro di screening prima di iniziare la HRT.

Un recente studio ha confrontato due differenti schemi di HRT su un campione di 260 pazienti in post-menopausa con e senza fibromatosi uterina [140]. Le pazienti sono state divise in due gruppi in base alla presenza o meno di miomi uterini e ogni gruppo è stato ulteriormente diviso a metà. Ad una metà di ciascun gruppo è stata somministrata una terapia orale sostitutiva combinata ciclica a base di Estradiolo valerato (EV) 2 mg e Ciproterone acetato (CA) 1 mg per 21 giorni con un intervallo di sospensione di 7 giorni. All'altra metà di ciascun gruppo è stato invece proposto uno schema sequenziale ciclico con Etinilestradiolo (E2) transdermico 50 mcg per 21 giorni e Medrossiprogesterone acetato (MAP) 10 mg per os aggiunto dal 10° al 21° giorno del ciclo, sempre con 7 giorni di sospensione. Tra le pazienti senza fibromi sono insorte nuove formazioni nel 5% dei casi di quelle trattate con lo schema sequenziale, mentre non sono stati rilevati nuovi fibromi nelle pazienti trattate con terapia orale. Tra le pazienti con preesistente fibromatosi uterina è stato notato un aumento statisticamente significativo delle dimensioni dei miomi solo nel gruppo trattato per via transdermica, mentre i miomi non hanno subito variazioni nel gruppo trattato con terapia orale.

Le differenze osservate potrebbero essere imputate all'attività estrogenica, dal momento che l'EV presenta un'azione più debole rispetto all'E2 rilasciato direttamente in circolo [141-142]. Inoltre è stato dimostrato che la concentrazione dei recettori per il progesterone a livello del tessuto fibromatoso è strettamente connessa con i livelli ematici di estradiolo [143]. Pertanto l'utilizzo dell'EV potrebbe determinare una stimolazione più blanda dei recettori progestinici rispetto all'E2. Per quanto riguarda i progestinici, il CA presenta, date le sue proprietà antiandrogeniche, una minore affinità per il recettore rispetto ad un altro derivato del progesterone come il MAP. D'altra parte, com'è già stato detto, il MAP ha un'azione dose-dipendente sulla crescita dei miomi, con un effetto massimo durante i primi sei mesi di trattamento [144-145].

In conclusione lo studio dimostra che la terapia orale con EV + CA non influenza l'insorgenza dei miomi uterini e non aumenta le dimensioni dei miomi esistenti, mentre la terapia con E2 transdermico + MAP sembrerebbe favorire l'insorgenza dei miomi e ne stimolerebbe la crescita.

Alcuni studi presenti in letteratura hanno valutato gli effetti del NETA nelle donne in post-menopausa con fibromatosi uterina. In particolare si può citare uno studio che ha indagato gli effetti di due differenti terapie ormonali sostitutive (Tibolone e HRT transdermica) sui fibromi uterini in pazienti in post-menopausa [146]. Sono state arruolate 56 pazienti in post-menopausa, con età media di 57,3 anni, con fibromato-

si uterina, che non avevano mai ricevuto alcun tipo di terapia ormonale sostitutiva. Le pazienti sono state randomizzate per la terapia con tibolone 2,5 mg e con HRT transdermica. La HRT transdermica era costituita da estradiolo alla dose di 0,05 mg per 4 settimane e NETA alla dose di 0,25 mg per 2 settimane. La misurazione dei miomi è stata effettuata mediante ecografia trans-vaginale al tempo 0 e dopo 6 mesi di terapia. Lo studio ha dimostrato che le dimensioni dei miomi uterini possono aumentare durante terapia ormonale sostitutiva, sia con tibolone che con HRT transdermica, ma senza differenze statisticamente significative rispetto al tempo 0, inoltre il tasso di crescita dei miomi è stato maggiore nelle pazienti che hanno assunto HRT transdermica rispetto al gruppo che ha assunto tibolone, ma anche in questo caso la differenza non è risultata statisticamente significativa. Il tibolone esercita effetti estrogenici, androgenici e progestinici su diversi tessuti. In particolare presenta azione soppressiva sull'endometrio. Nello studio citato il tibolone ha dimostrato di influire in misura minore sulla crescita dei miomi rispetto alla HRT transdermica, ma senza differenze statisticamente significative. Fedele ha riportato risultati simili [147] in un suo studio, in cui però la differenza tra tibolone e HRT, in termini di impatto sulla crescita dei miomi, è risultata statisticamente significativa. Nello studio di Fedele tuttavia il progestinico era somministrato per via orale. Quando la HRT è somministrata per via transdermica, gli ormoni entrano direttamente in circolo bypassando il circolo epatico, questo potrebbe permettere una più alta concentrazione di estrogeni e progesterone in circolo, tuttavia ancora non è chiaro come queste concentrazioni possano determinare la crescita dei miomi.

Sono necessari ulteriori studi per valutare l'impatto di differenti schemi di HRT sulla crescita dei miomi, dal momento che la HRT rappresenta uno strumento terapeutico fondamentale nelle pazienti in menopausa, e la fibromatosi uterina ha una elevata prevalenza anche in questo gruppo di pazienti.

OPZIONI TERAPEUTICHE CHIRURGICHE

La miomectomia per via laparotomica o laparoscopica è indicata nelle pazienti con miomi sintomatici che desiderano preservare la capacità di procreare, o quando la presenza dei miomi rappresenta un ostacolo allo sviluppo della gravidanza [88]. La miomectomia laparotomica è stata a lungo utilizzata come trattamento conservativo rispetto all'isterectomia, infatti è in grado di ridurre i sintomi nell'80% delle pazienti [89]. La miomectomia laparotomica non presenta maggiore morbilità perioperatoria rispetto all'isterectomia, e pertanto può essere considerata una alternativa sicura all'intervento demolitore [90-91].

Nonostante i limiti intrinseci della procedura, numerosi studi prospettici randomizzati che confrontano la miomectomia laparoscopica con la tecnica a cielo aperto, dimostrano che la prima è associata ad un minore dolore post-operatorio, a minor tempo di degenza e a minori accessi ospedalieri [93].

Un altro valido approccio chirurgico nella terapia dei miomi uterini è rappresentato dalla miomectomia isteroscopica. La principale indicazione a questo tipo di intervento è costituita dalla presenza di miomi sottomucosi associati ad aumento del sanguinamento mestruale o ad infertilità. In particolare sono resecabili per via isteroscopica i miomi sottomucosi di tipo I,

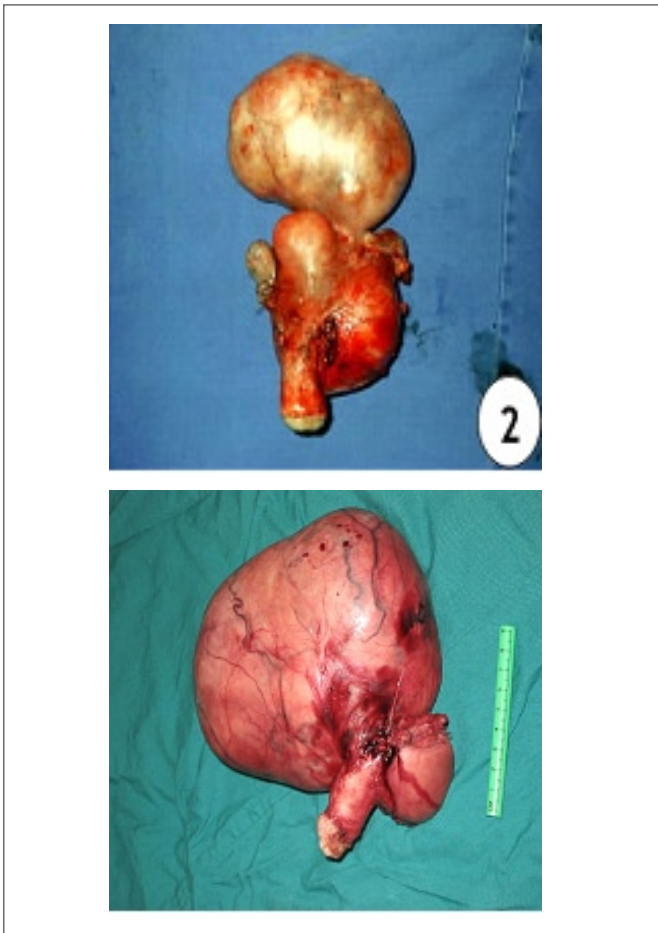


Fig. 3 -Pezzi anatomici di utero con fibromatosi uterina. L'approccio chirurgico alla fibromatosi non è un'obbligazione certa, ma deve essere considerata come una possibilità, in specie quando i quadri di menometrorragia e anemia sono gravi e le dimensioni di utero e/o fibromi superano il limite ed ogni tentativo di intervento medico, quando sia stato possibile tentarlo, non ha dato nessun miglioramento significativo della situazione clinica della paziente. Le modalità di approccio chirurgico sono molteplici: miomectomia laparotomica, miomectomia laparoscopica, asportazione di miomi per via isteroscopica, ablazione endometriale e, come opzione radicale, l'isterectomia laparotomica, vaginale o laparoscopica. Esistono pochi studi in letteratura che mettano a confronto le varie opzioni terapeutiche disponibili (mediche e chirurgiche), in termini di risultati a lungo termine e di miglioramento dei sintomi soggettivi delle pazienti. Le pazienti con sintomi severi, come ad esempio anemia ingravescente e occlusione ureterale, devono essere indirizzate alla terapia chirurgica. L'intervento chirurgico appare inoltre l'opzione migliore per le pazienti con menorragia, dolore o senso di peso pelvico, urgenza minzionale e incontinenza urinaria, ossia in tutte quelle situazioni in cui la presenza di miomi sintomatici influisce sulla qualità della vita della donna.

mentre per quelli di tipo II l'approccio isteroscopico, quando possibile, risulta più difficoltoso [5]. Ovviamente prima di utilizzare l'isteroscopia vanno escluse le altre cause di sanguinamento uterino anomalo [94]. Si ricorda che la classificazione dei miomi sottomucosi si basa sulla percentuale di sviluppo del mioma all'interno della cavità: i miomi di tipo 0 sono totalmente intracavitari, quelli di tipo I si estendono all'interno della cavità uterina per più del 50% del loro volume, mentre quelli di tipo II, si sviluppano all'interno della cavità per meno del 50% [95].

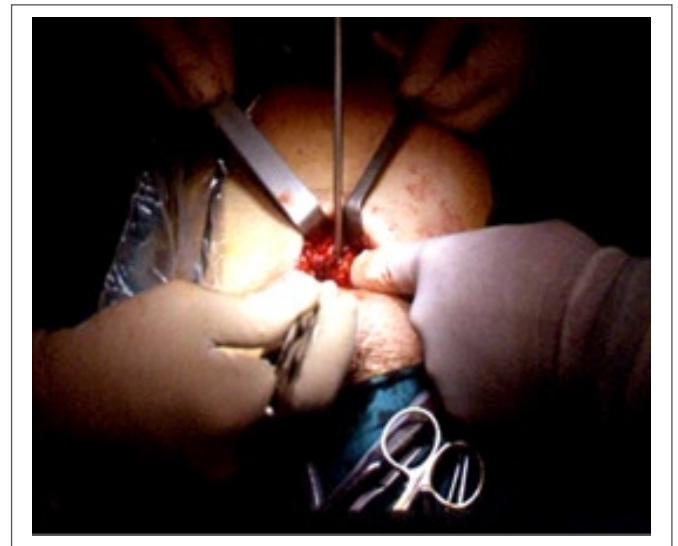


Fig. 4 - Miomectomia minilaparotomica assistita laparoscopicamente - Oggi, grazie ai progressi raggiunti nell'ambito della chirurgia laparoscopica, la miomectomia con tecnica mini-invasiva (laparoscopica tout court o minilaparotomica assistita laparoscopicamente) rappresenta sempre di più una valida opzione agli accessi tradizionali. Tuttavia l'applicazione su larga scala di questo approccio è limitata dalle dimensioni e dal numero di miomi che è possibile rimuovere per via laparoscopica, nonché dalle difficoltà tecniche della procedura, soprattutto in termini di sutura (92).

Le pazienti con fibromatosi uterina sintomatica, resistente alla terapia medica e senza desiderio di prole, sono invece candidate all'intervento di isterectomia [90-91], nonostante questo tipo di approccio sia destinato a diminuire sempre più grazie alla diffusione delle tecniche meno invasive. L'intervento di isterectomia non è privo di complicanze, tra cui il rischio di abbondanti perdite ematiche intra-operatorie [90, 96]. Il trattamento pre-operatorio con analoghi del GnRH può essere d'aiuto nel ridurre il sanguinamento durante l'intervento e nel ridurre la necessità di praticare un'incisione addominale verticale [52]. L'isterectomia può essere praticata per via vaginale, per via addominale classica oppure per via vaginale assistita laparoscopicamente. L'isterectomia vaginale assistita laparoscopicamente prevede un tempo laparoscopico che si conclude prima della legatura delle arterie uterine (tipo I secondo la classificazione di Munro e Parker) [97]. L'approccio laparoscopico, confrontato con l'isterectomia tradizionale per via addominale, offre i vantaggi di una tecnica meno invasiva (minore sanguinamento

intra-operatorio, minore dolore post-operatorio, tempi di ricovero più brevi), senza un aumento dei rischi intra-operatori, ed anzi, in alcuni casi, con un minore incidenza di complicanze post-operatorie [98]. L'approccio vaginale non può essere praticato su tutte le pazienti, dal momento che le dimensioni dell'utero devono essere inferiori a quelle di un utero gravido a 16 settimane gestazionali. Nel caso di pazienti selezionate, l'approccio vaginale presenta numerosi vantaggi rispetto all'isterectomia vaginale assistita laparoscopicamente, tra cui la minore durata dell'intervento, la minore esposizione ai farmaci anestesiológicos ed i minori costi complessivi. D'altra parte i risultati ottenuti con le due tecniche sono pressoché sovrapponibili [99-101].

EMBOLIZZAZIONE DELL'ARTERIA UTERINA

Questa tecnica sembra essere efficace nella terapia della fibromatosi uterina di un gruppo selezionato di pazienti. Candidate ideali per questa procedura sono le pazienti con sintomi tali da necessitare un intervento di isterectomia o miomectomia, ma che desiderano conservare l'utero. La tecnica consiste nell'occlusione selettiva, parziale o completa, dell'arteria uterina e delle sue branche mediante l'iniezione di sostanze sclerosanti attraverso un catetere arterioso con accesso a livello dell'arteria femorale [102].

Esistono numerosi studi in letteratura che hanno messo a confronto l'efficacia dell'embolizzazione dell'arteria uterina versus l'isterectomia e/o la miomectomia nelle pazienti sintomatiche con fibromatosi uterina. Molti hanno dimostrato che le tecniche offrono risultati simili in termini di outcome clinici e di miglioramento della qualità di vita delle pazienti [163-166]. Uno degli studi più attendibili sull'argomento è il trial randomizzato controllato e multicentrico EMMY [164], che ha messo a confronto le due tecniche sopra citate in un gruppo di pazienti in premenopausa con sintomi da fibromatosi uterina. Già i risultati preliminari dopo 2 anni di follow-up confermano quanto riportato da altri studi: l'embolizzazione dell'arteria uterina sarebbe una valida alternativa all'isterectomia, con efficacia sovrapponibile all'intervento demolitivo [167].

Pochi mesi fa sono stati pubblicati i risultati dello studio EMMY dopo 5 anni di follow-up [168]:

- » il 28,4% delle pazienti sottoposte ad embolizzazione è andato incontro ad isterectomia secondaria a causa della persistenza della menometrorragia,
- » la maggioranza (82,6%) delle isterectomie secondarie sono state effettuate entro i due anni dall'inizio dello studio, per cui un intervallo libero da reintervento pari a due anni dall'embolizzazione potrebbe essere un fattore predittivo della possibilità di evitare l'isterectomia nel lungo periodo;
- » le percentuali di isterectomia secondaria non variano nelle pazienti sottoposte ad embolizzazione unilaterale rispetto a quelle sottoposte ad embolizzazione bilaterale, il che indica che l'embolizzazione unilaterale non avrebbe maggiori possibilità di fallimento rispetto a quella bilaterale;
- » la possibilità di fallimento della tecnica di embolizza-

zione sarebbe invece aumentata da un elevato Body mass index al tempo 0;

- » nelle pazienti sottoposte ad embolizzazione che non hanno necessitato di isterectomia secondaria il controllo del sanguinamento anomalo è stato del 75,9%;
- » l'intervento di isterectomia come prima istanza non garantisce l'assenza di ulteriori interventi: infatti il 10,7% delle pazienti sottoposte ad intervento demolitivo ha dovuto subire un ulteriore intervento a causa di complicanze intercorse (ad esempio fistole vescicovaginali e sindromi aderenziali);
- » durante i 5 anni di follow-up non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi in studio in termini di funzionalità urinaria e di valutazione soggettiva dei sintomi menopausali (effettuata mediante lo score di Wiklund, che non contempla la regolarità mestruale);
- » la qualità della vita delle pazienti, misurata tramite questionari specifici, ha avuto l'aumento maggiore nel primo mese dopo i trattamenti, e non è risultata significativamente diversa nel gruppo delle pazienti sottoposte ad embolizzazione rispetto al gruppo delle isterectomizzate [169];
- » nel gruppo delle pazienti sottoposte ad embolizzazione si è avuto un miglioramento significativamente maggiore della funzionalità defecatoria rispetto al gruppo delle pazienti sottoposte ad isterectomia.

Si può affermare quindi che l'embolizzazione dell'arteria uterina rappresenta un intervento di comprovata efficacia e risulta una valida alternativa all'isterectomia nelle pazienti sintomatiche con fibromatosi uterina. Nonostante si stiano accumulando evidenze sugli effetti benefici di tale tecnica, la sua applicazione in alternativa all'isterectomia risulta ancora, nella pratica ginecologica, relativamente bassa.

CONCLUSIONI

In conclusione, questa mini-review dimostra come siano varie le possibilità terapeutiche nell'ambito della fibromatosi uterina e come sia importante non sottovalutare tanto i parametri clinici, quanto le scelte terapeutiche. Potrebbe essere utile pensare che il primo approccio debba essere sempre clinico-medico, e solo dopo un'attenta valutazione della situazione fisiopatologica e delle situazioni biologiche della donna (età fertile, perimenopausa, menopausa, ecc.) si debba prendere in considerazione l'eventualità chirurgica. Per quanto la fibromatosi sia una "neoplasia" del tutto benigna è però un quadro fisiopatologico che è in grado di determinare grosse disabilità nella vita quotidiana della donna e una adeguata soluzione del problema deve essere sempre trovata.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Miller NF, Ludovici PP. On the origin and development of uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol.* 1955; 70:720-740
2. Blake RE. Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth. *Journal of the national medical association.* Vol. 99, no. 10, October 2007.
3. Kaunitz A.M. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception* 75 (2007) S130-S133.
4. Stewart E. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and natural history of uterine leiomyomas. Up to date online. Available at http://www.utdol.com/utd/content/topic.do%3FtopicKey%3Dgen_gyne/8093%20type%3DA%20selectedTitle%3D1~30 last accessed 9/7/06.
5. Emanuel MH, Wamsteker K, Metz G., Lammes F. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 743-8.
6. Barbieri RL, Andersen J. Uterine leiomyoma: the somatic mutation theory. *Seminars in reproductive endocrinology.* Thieme medical publishers, Inc. Ed. Leon Speroff, MD. 1992; 10:301-309.
7. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. A clinical opinion. *Am J Obstet Gyn.* 1995; 172 pt 1:14-18.
8. Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect.* 2000; 108 (suppl 5): 791-793.
9. Stewart EA, Nowak RA., New concepts in the treatment of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 624-627.
10. Richards PA, Tiltman AJ. Anatomical variation of the oestrogen receptor in the non-neoplastic myometrium of the fibromyoma uteri. *Virchows Arch.* 1996; 428:347-351.
11. Schwartz SM, Voigt L, Tickman E. Familiar aggregation of uterine leiomyoma. *Am J Epidemiol.* Abstract of the 33rd annual meeting; Seattle, WA. 2000. June: 15-17.
12. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyoma: a review. *Environ Ealth Perspect.* 2003; 111:1037-1054.
13. Nilbert M and Heim S. Uterine leiomyoma cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer.* 1990; 2:3-13.
14. Rein MS, Friedman AJ, Barbieri RL. Cytogenetics abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 1991; 76:923-926.
15. Ligan AH, Morton CC. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. *Hum Reprod Update.* 2001; 7:8-14.
16. Rein MS, Powell WL, Walters FC. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Mol Hum Reprod.* 1998; 4 (1):83-86.
17. Segars J. TGF α collagen-keloid and the abnormal collagen hypothesis. Abstract of the 2nd NIH International Congress: advances in uterine leiomyoma research. Bethesda, MD. 2005:24-25.
18. Catherino WH, Leppert PC, Stenmark MH. Reduced dermatopontin expression is a molecular link between uterine leiomyomas and keloids. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004; 40:204-217.
19. Leppert PC, Catherino WH, Segars J. A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays. *Am J Obst Gyn.* 2006; 195:415-420.
20. Takeshi M, Hiroya M, Yosuke S. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 68. 2003: 817-824.
21. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Movy MJ, Burry KA, Harrington MS. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:78-85.
22. Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:1876-1881.
23. Murphy LJ, Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of overexpression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev.* 1990; 11:443-453.
24. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67:334-340.
25. Huet-Hudson YM, Chakraborty C, Suzaki Y, Andrews GK, Dey SK. Estrogen regulates synthesis of epidermal growth factor in mouse uterine epithelial cells. *Mol Endocrinol.* 1990; 4:510-523.
26. Nelson KG, Takahashi T, Lee DC, Luetkeke NC, McLachlan JA. Transforming growth factor is a potential mediator of estrogen action in the mouse uterus. *Endocrinology.* 1992; 131:1657-1664.
27. Rossi MJ, Chergini N, Materson BJ. Presence of epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and their receptors in human myometrial tissue and smooth muscle cells, their action in smooth muscle cells in vitro. *Endocrinology.* 1992; 130:169-178.
28. Yeh J, Rein M, Novak R. Presence of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor demonstrable in monolayer cell cultures of myometria and leiomyoma. *Fertil Steril.* 1991; 56:997-1000.
29. Lumsden MA, West CP, Bramley T, Rungay L, Baird DT. The binding of epidermal growth factor to the human uterus and leiomyomata in women rendered hypo-estrogenic by continuous administration of LHRH agonist. *Br J Obstet Gynecol.* 1988; 95:1299-1304.
30. Nelson KG, Takahashi T, Bossert NL, Walmer DK, McLachlan JA. Epidermal growth factor replaces estrogen in the stimula-

- tion of female genital-tract growth and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88:21-25.
31. Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Bethea CL. Insulin-like growth factor 1 promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172:1837-1844.
 32. Howe SR, Pass HI, Ethier SP, Matthews WJ, Walker C. Presence of an insulin-like growth factor 1 autocrine loop predicts uterine fibroid responsiveness to tamoxifen. *Cancer Res*. 1996; 56:4049-4055.
 33. Van Der Ven LTM, Gloudemans T, Paul JM, Van Buul-Offers SC, Bladergroen BA, Welters MJP. Growth advantage of human leiomyoma cells compared to normal smooth-muscle cells due to enhanced sensitivity toward insulin-like growth factor 1. *Int J Cancer*. 1994; 58:427-434.
 34. Van Der Ven LTM, Van Buul-Offers SC, Gloudemans T, Bloemen RJ, Roholl PJM, Sussenbach JS. Modulation of insulin-like growth factor (IGF1) action by IGF-binding proteins in normal, benign, and malignant smooth muscle tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:3629-3635.
 35. Van Der Ven LTM, Rohol PJM, Gloudemans T, Van Buul-Offers SC, Welters MJP, Bladergroen BA. Expression of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and IGF-binding protein-3 in normal, benign and malignant smooth muscle tissues. *Br J Cancer*. 1997; 75:1631-1640.
 36. Matsuo H, Maruo T, Samoto I. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:293-299.
 37. Murphy LJ, Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev*. 1990; 11:443-453.
 38. Pollard JW. Regulation of polypeptide growth factor synthesis and growth factor-related gene expression in the rat and mouse uterus before and after implantation. *J Reprod Fertil*. 1990; 88:721-731.
 39. Murphy LG, Murphy LC, Friesen HG. Estrogen induces insulin-like growth factor 1 expression in the rat uterus. *Mol Endocrinol*. 1987; 1:445-450.
 40. Sumida C, Pasqualini JR. Antiestrogens antagonize the stimulatory effect of epidermal growth factor on the introduction of progesterone receptor in fetal uterine cells in culture. *Endocrinology*. 1989; 124:591-597.
 41. Katzennelloeng BS, Norman MJ. Multihormonal regulation of the progesterone receptor in MCF-7 human breast cancer cells: interrelationships among insulin/insulin-like growth factor-1, serum and estrogens. *Endocrinology*. 1990; 126:891-898.
 42. Eiletz J, Genz T, Pollow K. Sex steroid levels in serum, myometrium, and fibromyomata in correlation with cytoplasmic receptors and 17- β -idrossisteroide-deidrogenasi activity in different age groups and phase of the menstrual cycle. *Arch Gynecol*. 1980; 229:13-20.
 43. Matthews CC, Feldman EL. Insulin-like growth factor 1 rescues SH-SY 5Y human neuroblastoma cells from hyperosmotic induced programmed cell death. *J Cell Physiol*. 1996; 166:323-331.
 44. Kurachi O, Matsuo H, Samoto T, Maruo T. Tumor necrosis factor- α expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:2275-2280.
 45. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril*. 2007; vol.88:255-271.
 46. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchaman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Obstet Gynecol*. 2002; 100:8-17.
 47. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine women's health study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 1994; 83:566-572.
 48. Broekmans FJ. GnRH agonists and uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 1996; 11 (Suppl 3): 3-25
 49. Di Lieto A, De Falco M, Pollio F, Mansueto G, Salvatore G, Somma P. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue treated women with uterine myomas. *J. Soc. Gynecol Investig* 2005; 12: 123-8.
 50. Matta WH, Stabile I, Shaw RW, Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril* 1988; 49: 1083-5.
 51. Letterie GS, Coddington CC, Winkel CA, Shawker TH, Loriaux DL, Coolins RL. Efficacy of a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1989; 51:951-6.
 52. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotropin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002; 109: 1097-108.
 53. De aloysio D, Altieri P, Pretolani G, Romeo A, Paltrinieri F. The combined effect of a GnRH analog in premenopausal plus postmenopausal estrogen deficiency for the treatment of uterine leiomyomas in perimenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 115-9.
 54. Leather AT, Studd JW, Watson NR, Holland EF. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with "add-back" estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 104-7.
 55. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin "add-back" for 2 years. *Hum Reprod* 1994; 9: 1618-25.
 56. Gocmen A, Kara IH, Karaca M. The effects of add-back therapy with tibolone on myoma uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2002; 29:222-224.
 57. Palomba S, Morelli M, Di Carlo C, Noia R, Pellicano M, Zullo F. Bone metabolism in post-menopausal women who are treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone. *Fertil Steril*. 2002; 78:63-68.

58. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1217-23.
59. Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of Raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001; 76: 38-43.
60. Sankara S, Manyonda IT. Medical management of fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. Vol. 22, No. 4, pp. 655-676, 2008.
61. Corbin A, Frederick J, Jones B. Comparison of LHRH agonists and antagonists: antifertility and therapeutic developments. In Labrie F, Belanger A % duponA (eds.). *LHRH and its analogues*. New York: Elsevier, 1984, pp. 95-122.
62. Gordon K, Danforth DR, Williams RF. Novel regimen of gonadotropin releasing (GnRH) antagonist plus pulsatile GnRH: controlled restoration of gonadotropin secretion and ovulation induction. *Fertil Steril* 1990; 54: 1140-1145.
63. The Ganirelix Dose Finding Group. A double blind, randomized, dose finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surge in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 1998; 13: 3023-3031.
64. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Invest Drugs* 2005; 14: 1085-1097.
65. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ. Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertile steril* 1993; 60: 642-646.
66. Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP. Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing antagonists Cetrorelix. *Hum Reprod* 1997; 12: 2028-2035.
67. Flierman PA, Oberyè JJ, van der Hulst VP. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 638-642.
68. Mitrak BH & Cohen FJ. In search of optimal long-term female hormone replacement therapy: the potential of selective estrogen receptor modulators *Horm Res* 1997; 48: 155-163.
69. Palomba S, Sammartino A, affinito P. Effect of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001; 76: 38-43.
70. Palomba S, Iorio, F, Morelli M. Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3630-3608.
71. Marsh EE & Bulun SE. Steroid hormones and leiomyomas. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33: 59-67.
72. Ettingr B, Black DM, Mitrak BH. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
73. Wu T, Chen X & Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4. CD005287.
74. Brahma PK, Martel KM & Christman GM. Future directions in myoma research. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33: 199-224.
75. Chwalisz K, Lamar Parker R, Williamson S. Treatment of uterine leiomyomas with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM). *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 636.
76. Chwalisz K, Larsen L, McCrary K. Effects of the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil on bleeding patterns in subjects with leiomyomata. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11:728.
77. Smith IE & Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431-2442.
78. Shozu M, Murakami K & Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 51-60.
79. Kaunitz AM. Aromatase inhibitor therapy for uterine bleeding in postmenopausal woman with leiomyomata. *Menopause* 2007; 14: 941-943.
80. Shozu M, Murakami K, Segawa T. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2003; 79: 628-631.
81. Melli MS, Farzadi L & Madarek EO. Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone analog (Diphereline) and Cabergoline (Dostinex) treatment on uterine myoma regression. *Saudi Med J* 2007; 28: 445-450.
82. La Marca A, Musacchio MC, Morgante G. Hemodynamic effect of danazol therapy in women with iterine leiomyomata. *Fertile Steril* 2003; 79: 1240-1242.
83. Fedele L, Bianchi s, marchini M. Histological impact of medical therapy – clinical implications. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102 (Suppl 12): 8-11.
84. La Marca A, Giulini S, Vito G. Gestrinone in the treatment of uterine leiolyomata: effects on uterine blood supply. *Fertile Steril* 2004; 82: 1694-1696.
85. Coutinho EM. Gestrinone in the treatment of myomas. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1989; 150: 39-46.
86. Coutinho EM. Treatment of large fibroids with high doses of gestrinone. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30:44-47.
87. Coutinho EM & Goncalves MT. long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertil Steril* 1989; 51: 939-946.
88. Schweppe K.-W. Progestins and uterine leiomyoma. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13 (Suppl 4): 21-24.
89. Segaloff A, Weed JC, Sternberg WH, Parson W. The progesterone therapy of human uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1949; 9: 1273-91.

90. Mixson WT, Hammamond DO. Response of fibromas to a progestin. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 754-60.
91. Maheux R. Treatment of fibroids with the combination of the GnRH agonist gosorelin (Zoladex) and hormone replacement therapy. In Shaw RW, ed. *Advances in Reproductive Endocrinology*. Vol 4. Uterine Fibroids, Time for Review. Carnforth, UK: Parthenon publishing, 1992: 135-46.
92. Xiao BL, Zhou LY, Zhang XL, Jia MC, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 41: 353-62.
93. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79: 1194-8.
94. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 235-41.
95. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD002126.
96. Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception* 2007; 75 (6 Suppl): S 130-3-
97. Mercorio F, De Simone R, Di Spiezio sardo A, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, Nappi C. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception* 2003; 67: 277-80.
98. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Haberal A, Kaplan M. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: a 1 year follow-up study. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2008; Vol 15, No 6: 735-738.
99. Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient. *Contraception*. 1999; 60: 51-53.
100. Wildmeersch D, Schacht E. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 102: 74-79.
101. Cepicky P, Cibula D, Dvorak V. Recommendations for the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS). *Ceska Gynekol* 2007; 72: 149-50.
102. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2005; 59: 29-35.
103. Kaunitz A.M. Progestin-releasing intrauterine system and leiomyoma. Review article. *Contraception* 75. 2007; S130-S133.
104. Phillips V, Graham CT, Manek S, McCluggage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on the endometrial morphology. *J Clin Pathol*. 2003; 56: 305-307.
105. Zhu PD, Luo HZ, Cheng J. The effect of intrauterine devices (stain-less steel ring, copper-T220 and levonorgestrel) on the DNA content in isolated human endometrial cells. *Contraception*. 1989; 40: 591-604.
106. Haberal A, Kayikcioglu F, Gunes M, Kaplan M, Ozdegirmenci O. The effect of the levonorgestrel intrauterine system on uterine artery blood flow 1 year after insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27: 316-319.
107. Xu Q, Qiu L, Zhu L, Luo L, Xu C. Levonorgestrel inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Contraception* 82. 2010. 301-308.
108. Pavlovich SV, Volkov NI, Burlev VA. Proliferative activity and level of steroid hormone receptors in the myometrium and myoma nodes in different phases of menstrual cycle. *Bull Exp Biol Med* 2003; 136: 396-8.
109. Phelan JP. Myomas and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 801-5.
110. Sun YB, Zhu PD, Xiao BL. Review on studies of levonorgestrel-releasing IUD (20 µg). *J Reprod Med* 2005; 14: 129-34.
111. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H. (2008). Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 73: 222-231.
112. Sitruk-Ware R. (2006). New progestagens for contraceptive use. *Hum reprod Update* 12: 169-178.
113. Harada T, Taniguchi F. (2010). Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens health* 6: 27-35.
114. Satoshi I, Hiroshi T, Kazutoshi M, Noriko S, Atsushi I. Beneficial effects of dienogest on uterine myoma volume: a retrospective controlled study comparing with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Arch. Gynecol Obstet* 2010. DOI 10.1007/s00404-010-1732-6.
115. Harada T, Momoeda M, Taketani Y. (2009). Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, doubleblind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 91:675-681
116. Kohler G, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C, Mueck A. (2010). A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 108:21-25
117. Schindler A, Christensen B, Henkel A, Oettel M, Moore C. (2006). High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 22:9-17
118. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. (2010). Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod Update* 25:633-641
119. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151:193-198
120. Huang J, Lathi R, Lemyre M, Rodriguez H, Nezhat C, Nezhat C. (2010). Coexistence of endometriosis in women with symptomatic leiomyomas. *Fertil Steril* 94:720-723.
121. Levy B. (2008). Modern management of uterine fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87:812-823

122. Sankaran S, Manyonda I. (2008). Medical management of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22:655–676
123. Bozhinova S. The use of the Norcolut preparation in gynecologic practice. *Akush Ginekol (Sofia)*. 1996; 35 (3): 50-1.
124. Vikhliaeva EM, Uvarova EV, Samedova NCh. The mechanism of the therapeutic effect of norethisterone in hyperplastic diseases of the endo- and myometrium in women of reproductive age. *Vopr Onkol.* 1990; 36 (6): 683-9.
125. Lamminen S, Rantala I, Helin H, Rorarius M, Tuimala R. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:11–4.
126. Schwartz LB, Lazer S, Mark M, Natchtcall LE, Horan C, Goldstein SR. Does the use of postmenopausal hormone replacement therapy influence the size of uterine leiomyomata? A preliminary report. *Menopause* 1996;3:38–43.
127. Sener AB, Seckin NC, Ozmen S, Gokmen O, Dogu N, Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996;65(2):354–7.
128. Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SSC. Regression of uterine leiomyomata to antiprogestosterone RU 486. *Fertil Steril* 1995;64(1):187–90.
129. Rein MS, Friedman AJ, Stuart JM, MacLaughlin DT. Fibroid and miometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1990;53:1018–23.
130. Colacurci N, De Franciscis P, Cobellis L, Nazzaro G, De Placido G. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas* 35 (2000); 167-173.
131. Cacciatore B, Paakkari I, Toivonen J, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine artery resistance to blood flow. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4):563–8.
132. Hillard TC, Bourne TH, Whitehead MI, Craiford TB, Collins WP, Campbell S. Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil Steril* 1992; 58(5):959–63.
133. Bourne T, Hillard TC, Whitehead MI, Crook D, Campbell S. Oestrogen, arterial status and postmenopausal women. *Lancet* 1990; 335:1470–1.
134. Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Transvaginal doppler examination of uteri with myomas. *Clin Ultrasound* 1996;24(3):135–40.
135. Kurjak A, Kupesic-Urek S, Miric D. The assessment of benign uterine tumor vascularization by transvaginal color doppler. *Ultrasound Med Biol* 1992;18(6-7):645–9.
136. Kurjak A, Shalan H, Kupesic S. Transvaginal color doppler sonography in the assessment of pelvic tumor vascularity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:137– 54.
137. Weiner Z, Beck D, Rottem S, Brandes JM, Thaler I. Uterine artery velocimetry waveforms and color flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding: correlation with histopathology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:162–6.
138. Tsuda H, Kawabata M, Nakamoto O, Yamamoto K. Clinical predictors in the natural history of uterine leiomyoma: preliminary report. *J Ultrasound Med* 1998;17(1):17–20.
139. Soon-Cen H, Cheng-Hsiang Y, Ray-tsung H, Keng-fu H, Yi-Chang T, Cheng-Yang C. Intratumoral blood flow in uterine myoma correlated with a lower tumor size and volume, but not correlated with cell proliferation or angiogenesis. *Obstet Gynecol* 1996;87(6):1019–24.
140. Polatti F, Viazzo F, Colleoni R, Nappi RE. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas* 37 (2000) 27-32.
141. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, Colleoni R, Abbiati I, Nappi RE. Long-term sequential treatment with combined estradiol valerate and cyproterone acetate in early postmenopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:49–53.
142. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 beta-estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1099–106.
143. Buchi KA, Keller PJ. Cytoplasmic progestin receptors in myomal and myometrial tissues. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:487–92.
144. Sener AB, Seckin NC, Ozmen S, Gokmen O, Dogu N, Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996;65(2):354–7.
145. Ylostalo P, Granberg S, Backstrom AC, Hirsjarvi-Lahti T. Uterine findings by transvaginal sonography during percutaneous estrogen treatment in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:313–7.
146. Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period Tibolone versus transdermal hormonal replacement system. *Maturitas* 42 (2002) 243-246.
147. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconatto G. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2000; 88: 91-4.
148. Bonney V. The technique and result of miomectomy. *Lancet* 1931; 220: 171-7.
149. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-45.
150. Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Uterine size and risk of complications among women undergoing abdominal hysterectomy for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 539-43.
151. Sawin SW, Plievsky ND, Berlin JA, Barnhart KT. Comparability of perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1448-55.

152. Parker WH, Rodi IA. Patient selection for laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 2: 23-6.
153. Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Mascia M, Solla E, Melis GB. Laparoscopic versus abdominal myometomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 654-8.
154. Parker W. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87:725-36.
155. Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertil Steril* 2000; 73: 197-204.
156. Unger JB, Paul R, Caldito G. Hysterectomy for the massive leiomyomatous uterus. *Obstet Gynecol* 1992; 100: 1271-5.
157. Munro MG, Parker WH. A classification system for laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 624-9.
158. Marana R, Busacca M, Zupi E, Garcea N, Paparella P, Catalano GF. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Obstet gynecol* 1999; 180: 270-5.
159. Summit RL, Stovall TG, Lipscomb GH, Ling FW. Randomized comparison of laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with standard vaginal hysterectomy in an outpatient setting. *Obstet Gynecol* 1992; 80:895-901.
160. Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, abbott J, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004; 328:129.
161. Kovac SR. Hysterectomy outcomes in patients with similar indications. *Obstet Gynecol* 2000; 95:787-93.
162. Spies JB, Sacks D. Credentials for uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15:111-3.
163. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med* 2007; 356: 360-70.
164. HehenKampWJ, Volkers NA, Donderwinkel PF. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and post-procedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1618-29.
165. Mara M, Fucikova Z, Maskova J, Kuzel D, Haakova L. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 226-33.
166. Pinto I, Chimenos P, Romo A. Uterine fibroids: Uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment: a prospective, randomized and controlled clinical trial. *Radiology* 2003; 226: 425-31.
167. Volkers NA, HehenKampWJ, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 519. e1-11.
168. Van der Kooij SM, HehenKampWJK, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-years outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 105. e1-13.
169. HehenKampWJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy: results from the randomized clinical embolisation versus hysterectomy (EMMY trial). *Radiology* 2008; 246: 823-32.