



FLASOG

***MANEJO MEDICO DE MIOMATOSIS UTERINA 2015
COMITE DE MEDICINA REPRODUCTIVA. FLASOG***

Contenidos

1	Introducción	2
2.	Tratamiento Médico.....	3
3.	Bibliografía.....	12

1. INTRODUCCIÓN:

Los miomas uterinos son los tumores más comunes del tracto reproductivo femenino. La mayoría son asintomáticos, sin embargo de acuerdo a su localización y tamaño pueden causar hemorragia uterina anormal, síntomas por compresión pélvica e infertilidad. Los miomas tienden a crecer durante los años reproductivos de la paciente y disminuir de tamaño después de la menopausia. La prevalencia es variable según la edad, se calcula que va desde 20 al 50% en las mujeres en edad reproductiva¹. La mayoría se diagnostica entre los 35-54 años y alcanza una prevalencia hasta del 70 % por encima de los 50 años².

Los primeros estudios observacionales identificaron que las mujeres nulíparas tienen riesgo relativo bajo de miomas y que este aumenta con la paridad³. La mejor evidencia sobre el impacto de los miomas en la fecundidad ha venido de estudios de fertilización in vitro, donde se pueden controlar la mayoría de las variables de infertilidad. Varios estudios han analizado el tema desde diferentes perspectivas y han llegado a la conclusión de que los fibromas submucosos tienen un impacto negativo sobre la fecundidad y demuestran que la resección mejora las tasa de embarazo así como los fibromas intramurales también pueden tener un impacto negativo sobre la receptividad endometrial.⁴

Es un hallazgo frecuente en la población de mujeres que consultan por infertilidad. En términos generales, la magnitud del efecto perjudicial de los fibromas submucosos en las tasas de implantación por embrión transferido es casi una caída de 3 veces desde el 11,5% al 3%⁵. Por otra parte, las tasas de aborto se duplicaron del 22% al 47% con la presencia de los miomas submucosos y las tasas de embarazo en curso se redujo a la mitad del 30% al 14%⁶. Después de la miomectomía exitosa de los miomas submucosos, las tasas de embarazo regresan a las tasas esperadas según edad. Además estudios han reportado tasas de abortos espontáneos entre las mujeres con miomas submucosos en el rango de 41% a 73%, mientras que todos los estudios indican disminuciones post-quirúrgica hasta el rango 13% a 26%.⁵

El interés de abordar este tema es dar a conocer las nuevas modalidades de tratamiento médico en aquellas pacientes que no sean candidatas a manejo quirúrgico o que no lo desean.

2. TRATAMIENTO MÉDICO:

Pocos tratamientos médicos han sido aprobados para el manejo de los miomas; en 1995 se aprobó el uso de los análogos de la GnRH (acetato de leuprolide) para el tratamiento preoperatorio⁶. En la década pasada se introdujo la embolización de las arterias uterinas⁷ y la cirugía mediante ultrasonido.⁸

El tratamiento médico se puede plantear fundamentalmente en cuatro situaciones:

- Como tratamiento para mejorar los síntomas de la paciente. Por ejemplo, en pacientes perimenopáusicas o mujeres candidatas a cirugía, pero contraindicada ésta por motivos médicos.
- Como terapia preoperatoria para reducir el tamaño de los miomas, mejorar la anemia y los niveles de hemoglobina. Se podría utilizar tanto en casos de miomectomías abiertas o laparoscópicas, como de resecciones histeroscópicas o de histerectomías.
- En mujeres que desean embarazo posterior y buscan preservar su fertilidad.
- En mujeres que no aceptan tratamiento quirúrgico.

Múltiples tratamientos se han utilizado para el manejo médico de los miomas. A continuación reseñamos los medicamentos más usados con la evidencia disponible que sustenta su uso.

Progestinas: Las progestinas orales o intramusculares podrían ser usadas para hemorragia uterina anormal asociado a miomatosis. Sin embargo, los datos en la literatura son limitados y la reducción de volumen tumoral no ha sido confirmada⁹. Es probable que sea a consecuencia de múltiples efectos de las progestinas dentro de los cuales está la atrofia endometrial secundaria a su efecto en suprimir la secreción de gonadotrofinas. Las progestinas intrauterinas como el dispositivo intrauterino con levonorgestrel (LNG-IUS) han sido aprobadas por FDA para el manejo del sangrado uterino abundante. En mujeres con sangrado uterino relacionado con miomas, el LNG-IUS ha mostrado reducir sangrado y mejorar la anemia; sin embargo, el volumen tumoral no se redujo⁹. En adición, la inserción de un LNG-IUS puede ser difícil en mujeres con miomas submucosos y la posibilidad de expulsión del dispositivo es más frecuente, la cual está alrededor de 15,4%¹⁰. Sin embargo el uso de LNG-IUS puede reducir la tasa de histerectomía y mejorar la satisfacción de las pacientes. Si bien está

ampliamente aceptado su uso para el tratamiento de la hemorragia uterina anormal, debemos considerar siempre que la presencia de miomas intracavitarios subsidiarios a resección histeroscópica es una contraindicación relativa para su inserción¹¹

Bajas dosis de anticonceptivos orales como una estrategia terapéutica:

Combinar estrógenos con progestinas es también una estrategia para manejo de la hemorragia uterina anormal, esta terapia puede inducir atrofia endometrial y estabiliza el endometrio. Sin embargo, el tamaño del mioma no cambia. Además, evidencia muestra que los estrógenos además que las progestinas actúan como estimuladores de crecimiento para miomas uterinos.¹²

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos: (SERMs)

Los SERMs son ligandos no esteroideos de los receptores estrogénicos con efectos agonistas o antagonistas dependiendo del tejido blanco. En contraste al tamoxifeno, el SERMs más ampliamente usado en cáncer de mama, el raloxifeno ejerce efectos antiestrogénicos en los miomas. El raloxifeno reduce la proliferación celular y no tiene actividad agonista endometrial.¹³ Tres ensayos controlados randomizados evaluaron el raloxifeno en mujeres premenopausicas con miomas confirmados, dos de estos ensayos incluyen 215 mujeres y mostraron la eficacia terapéutica del raloxifeno, pero el tercero no¹⁴. Esto puede deberse a la elevación en la secreción de estradiol observado en mujeres premenopausicas tras el tratamiento con un SERMs. Por lo que se considera que su eficacia clínica es limitada. El tamoxifeno no parece ser una opción dado su efecto agonista en endometrio¹⁵.

Inhibidores de aromatasa: La aromatasa es una enzima P450 (CYP19) que permite la transformación de andrógenos a estrógenos. Es así como los inhibidores de aromatasa tanto esteroideos (exemestano) como no esteroideos (anastrozol, letrozol) compiten con el sitio de unión a la molécula (exemestano) o con su subunidad catalítica (anastrozol, letrozol). En la premenopausia, su uso resulta en una elevación de los niveles plasmáticos de estradiol, por lo que no son convenientes para el manejo de los miomas. Sin embargo pueden contribuir al decremento local de los niveles de estradiol dentro de los miomas. Un ensayo clínico comparó el letrozole con triptorelina,

lo que evidenció que el letrozole reduce el volumen del mioma en un 46% vs. 32% en el grupo de análogos de GNRH¹⁶.

Un estudio piloto ha sugerido que los inhibidores de aromatasa pudieran controlar el sangrado. A la fecha los datos clínicos son limitados como para usarlos como tratamiento médico para los miomas.¹⁷

Análogos de GNRH:

Son compuestos sintéticos estrechamente relacionados con la molécula natural, los análogos agonistas inducen subsecuentemente estimulación de la secreción de gonadotrofinas después de ocupar sus receptores, seguido por una desensibilización, bloqueando el eje de gonadotrofinas. En contraste los antagonistas inducen bloqueo inmediato y un decremento de niveles de LH y FSH. Como consecuencia, tanto los niveles de estrógeno como de progesterona alcanzan niveles posmenopáusicos. Esta propiedad ha sido usada para manejo de los miomas, en parte por su capacidad de inducir bajos niveles de estrógenos y progesterona. La reducción del mioma se ha visto que es inversamente proporcional al número de células que son ER (receptores de estrógenos) positivos. Los análogos de GNRH han mostrado disminuir la expresión de factores angiogénicos y mitogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular. In vitro inhiben la proliferación celular e inducen apoptosis¹⁸. Los estudios de piezas quirúrgicas de miomas han contribuido al entendimiento de las vías involucradas en la activación de la apoptosis, tales como regulación a la baja de la protein – kinasa PI3¹⁹. Ensayos clínicos randomizados han mostrado que pueden controlar el sangrado, así corrigen la anemia, y reducen el volumen de los miomas en un 50%, lo que facilita los procedimientos quirúrgicos subsecuentes⁶. El tratamiento con análogos ha sido evaluado , solo o en combinación con una terapia add-back para limitar sus efectos colaterales, particularmente la consecuencia de la baja secreción de estrógenos, tales como las oleadas de calor y la disminución de la densidad mineral ósea. La complicación más importante sería la osteoporosis tras tratamientos prolongados (12 meses o más) y suele ser el factor limitante para su uso prolongado.

Una de las maneras de revertir el efecto colateral de las oleadas de calor se conoce con el nombre de terapia add-back que consiste en combinar el análogo con progestinas, combinación de estrógenos y progestinas y raloxifeno.²⁰ Sin embargo el

uso de progestinas como una terapia add-back parece reducir el efecto de los análogos sobre el volumen de los miomas. Alternativamente, el tratamiento con raloxifeno pudiera reducir el volumen de los miomas pero es incapaz de disminuir la intensidad y frecuencia de las oleadas de calor. Finalmente el efecto de los análogos sobre los miomas es limitado y corresponde al tiempo que dure el tratamiento y la supresión de estradiol, una vez que se termina el efecto de la última dosis, hay una rápida recuperación de la menstruación y del volumen uterino.²¹

Este tratamiento se ha asociado con la hialinización del mioma, que puede dificultar la cirugía por no facilitar la disección del miometrio sano, además de disminuir el diámetro arterial y el flujo arterial en el útero y en el mioma. La hialinización y la dificultad de encontrar adecuadamente los planos de clivaje son uno de los problemas de este tratamiento para la cirugía. Si bien no está bien demostrado en los artículos publicados, sí es un problema clínico práctico y probablemente esté relacionado con la mayor tasa de conversión de laparoscopias en laparotomías en las pacientes sometidas a este tratamiento. Además, el reblandecimiento del miometrio sano también puede influenciar en este aspecto. Debido a los efectos secundarios y a la rápida reaparición de los síntomas, los agonistas GnRH se utilizan como tratamientos preoperatorios. Están aprobados para administración preoperatoria durante tres a seis meses, junto con suplementos de hierro, para facilitar la cirugía y mejorar la anemia antes de la cirugía.⁶ Usos adicionales en mujeres con grandes miomas submucosos (mayores 4-5 cm) en los que el acceso histeroscópico a la cavidad puede estar comprometido, sin embargo un metanálisis sugiere que puede mejorar algunos resultados, pero no hay pruebas suficientes que apoyen su uso rutinario.²²

Moduladores de los receptores selectivos de progesterona: (SPRMs)

Como se comentó previamente, la progesterona ha demostrado ser capaz de estimular el crecimiento de los miomas. Por ello, se planteó la posibilidad de utilizar los antiprogestágenos y los moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRMs). Se trata de una nueva forma de tratamiento médico que agrupa una familia de ligandos del receptor de la progesterona con propiedades mixtas agonistas-antagonistas dependiendo del contexto celular y molecular. Los resultados de pequeños estudios controlados con SPRMs (asoprisnil, mifepristona, telapristona,

acetato de ulipristal) sugirieron que estos agentes podían resultar adecuados para el tratamiento de los miomas.²³

Las células de miomas cultivadas in vitro tratadas con SPRMs como acetato de ulipristal, acetato de telapristona, o asoprisnil mostraron un decremento en la proliferación celular así como una inducción de vías de apoptosis²⁴. En contraste, estos agentes no tienen efecto en la proliferación o apoptosis de células miometriales normales. El asoprisnil y el acetato de ulipristal también pueden reducir la producción de matriz extracelular en cultivo por aumento de la actividad de las metaloproteinasas²⁵. Un número de ensayos clínicos ha investigado la eficacia y seguridad de SPRMs como tratamiento de los miomas, mostrando que la mifepristona, el acetato de ulipristal son tan efectivos en reducir los miomas como el volumen uterino.^{26,27} En contraste, los análogos de GNRH inducen niveles posmenopausicos de estradiol, y causan subsecuentemente oleadas de calor y pérdida en la densidad ósea. Todos los estudios con SPRMs han reportado una mejoría en la calidad de vida en sujetos tratados con acetato de ulipristal(AU), asoprisnil o mifepristona.^{26,27} El volumen de los miomas se redujo en 17 a 57% y el volumen uterino en 9 a 53% tras el manejo con SPRMs comparado con placebo.²³ En contraste a los análogos de GNRH, los SPRMs controlan el volumen uterino por un periodo prolongado de más de 6 meses después de discontinuar el tratamiento.²⁸ En un estudio donde se compara AU con acetato de leuprolide se encontró que con 5 mg de AU se controla el sangrado en el 90% de las pacientes, con 10 mg de AU se controla el sangrado en 98% y con acetato de leuprolide en un 89% , la media de tiempo de amenorrea fue de 7 días para pacientes recibiendo 5 mg de AU , 5 días para 10 mg de AU y 21 días para acetato de leuprolide.²¹ Las oleadas de calor de leve a moderado se reportaron en un 11 % de las pacientes recibiendo 5 mg de AU, 10% de las que recibieron 10 mg de AU y 40% con acetato de leuprolide.²¹ Los SPRMs son también capaces de suprimir el sangrado más rápidamente que los análogos en mujeres con miomas. En un ensayo randomizado, el control del sangrado ocurrió dentro de 7 días en el grupo de ulipristal comparado con 21 días en el grupo con leuprolide.²⁹ La mayoría de las mujeres tratadas con acetato de ulipristal, asoprisnil, o mifepristona experimentaron amenorrea durante todo el tratamiento.^{21,30} De manera importante el control de sangrado después de tratamiento con un SPRMs no está asociado con signos de hipoenestrogenismo y los niveles de estradiol se mantienen en 60 pg/ml.³¹ El acetato de

ulipristal administrado a dosis de 5 mg al día por 3 meses es actualmente usado en la práctica clínica para tratamiento crónico. Los datos de estudio PEARL III²¹ demostró mejoría con la extensión del tratamiento por un segundo ciclo de 3 meses. En este estudio las mujeres recibieron un curso inicial de 3 meses con 10 mg / día de acetato de ulipristal. Posteriormente fueron enroladas en un brazo de extensión de tratamiento y randomizadas para recibir acetato de noretindrona o placebo por 10 días. Un tratamiento subsecuente de 3 meses con AU fue iniciado al cuarto día de sangrado, seguido por 10 días de acetato de noretindrona (periodo placebo) al final de los cuatro cursos de acetato de ulipristal. El estudio demostró que la amenorrea fue obtenida después de 3,5 días en el primer periodo de tratamiento y 2 a 3 días en los cursos subsecuentes. 90% de la mujeres tuvieron amenorrea después del primer curso y 93 a 94% de ellas tuvieron spotting o no tuvieron sangrado durante todos los cursos subsecuentes.³² La reducción del volumen del mioma alcanzo un 45% después del primer curso y continuo la disminución en tratamientos subsecuentes con un 72% después del cuarto curso. Se esperan los resultados del estudio PEARL IV³² para evaluar la administración de acetato de ulipristal a largo plazo con dosis de 5 mg / día versus 10 mg / día (en 500 mujeres) en Europa y de Premya fase IV también conducido en Europa. Varios estudios han evidenciado efectos a nivel endometrial por parte de los SPRMs, son bien conocidos los efectos de mifepristona generando una imagen ecográfica similar a la hiperplasia y con resultados anatomopatológicos que corroboran este diagnóstico.^{33,34} Debido al efecto antagonista en el endometrio, también el acetato de ulipristal mostraba imágenes ecográficas similares a la hiperplasia que no fueron correlacionadas con los hallazgos anatomopatológicas. Los cambios habitualmente observados se caracterizan por la aparición de glándulas endometriales dilatadas, débilmente secretorias, tapizadas por una única capa de epitelio sin pseudoestratificación nuclear. El índice mitótico es escaso, tanto en glándulas como estroma, y este presenta efectos que van desde la compactación hasta edemas no uniformes sin apreciarse ruptura ni aglutinación celular. Es frecuente la aparición de fenómenos de apoptosis celular. Debido a este efecto, se desarrolló el concepto de PAEC: cambios endometriales asociados con los moduladores del receptor de la progesterona, y llegaron a la conclusión de que no ponen en entredicho la seguridad de estos tratamientos. Los PAEC tienen carácter transitorio y desaparecen en su mayoría tras abandonar el tratamiento, como se ha refrendado en ulteriores estudios clínicos, sin llegar a constituir una amenaza para la salud ni tener

continuidad con los fenómenos de hiperplasia endometrial. No obstante es necesaria una buena formación de los patólogos para distinguir ambas entidades, así como el desarrollo de nuevos criterios diagnósticos, especialmente ecográficos, que permitan diferenciarlas.

En el uso clínico diario podemos disponer de una nueva herramienta ante una paciente diagnosticada de miomas. La nueva generación de SPRMs representada por AU revela un fármaco seguro y eficaz, que consigue disminuir el tamaño de los miomas y evitar los sangrados permitiendo una buena recuperación de la anemia. Los objetivos que podemos esperar cuando pautamos el tratamiento son:

- AU normaliza el sangrado menstrual en el 90% de las pacientes induciendo amenorrea en torno al 75%, y lo hace rápidamente, en 1 semana.
- AU reduce el tamaño de los miomas de manera similar a los análogos de la GnRH, en torno a un 30%, manteniéndose ese efecto hasta 6 meses tras el tratamiento. Los efectos secundarios son mucho menores.
- AU devuelve las puntuaciones de los test de calidad de vida a valores de mujeres sanas.
- La mayor parte de las pacientes reanuda su menstruación y ovulación al mes de cesar el tratamiento, y los fenómenos PAEC endometriales tienden a desaparecer a los 2 meses.

Por tanto podemos afirmar que AU constituye una realidad dentro de la farmacopea ginecológica para el tratamiento de los miomas, con un amplio abanico de posibilidades por desarrollar y un prometedor futuro.

El efecto de AU ha sido evaluado en cuatro estudios clínicos de fase III que establecen su eficacia clínica y seguridad. Se realizó el primer reporte de caso de 18 embarazo posterior a tratamiento médico de leiomiomas con acetato de ulipristal demostrando que la terapia para manejo de mioma es efectiva en término de resultado reproductivo³⁹.

Otras opciones terapéuticas:

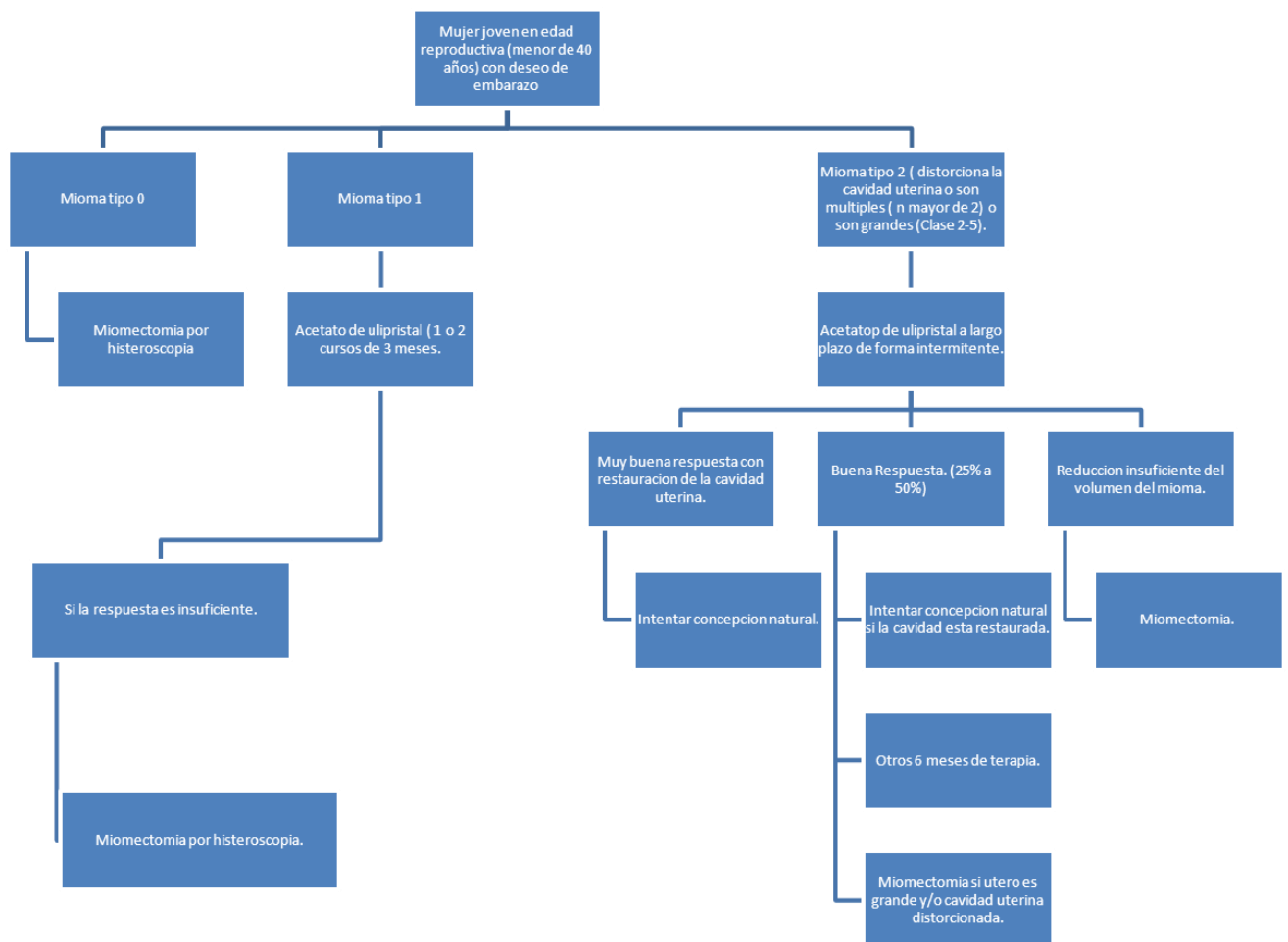
Un número importante de potenciales opciones terapéuticas están actualmente en fase II.³⁵ dentro de los cuales se encuentran la terapia herbal como por ejemplo, la epigallocatequina, encontrada en el té verde, ha mostrado inhibir la proliferación de las células miomatosas e inducen apoptosis in vitro y en modelos animales. Los inhibidores de la formación de fibrosis tales como la pirfenidona, también ha sido evaluado. La corrección de la deficiencia de vitamina D pudiera ser un tema importante. El decremento de niveles de vitamina D ha sido evaluado como factor de riesgo para desarrollar miomas (riesgo relativo 2,4) y suficientes niveles de vitamina D (mayor de 20 mg / dl) están asociados con decremento en el riesgo de desarrollar miomas independientemente del origen étnico (OR 0,68 IC98% 0,48-0.96).³⁶⁻³⁷ In vitro, la vitamina D reduce la producción de matriz extracelular y la proliferación celular en las células del mioma también como en las células miometriales normales.³⁸ En adición, el impacto de los análogos de la GNRH usado para el tratamiento de los miomas en la masa ósea puede ser revertido por la suplementación de vitamina D.^{39,40} Finalmente, las moléculas que controlan la proliferación celular del mioma in vitro o in vivo pueden ser objeto en un futuro de evaluación clínica. Antagonista de los receptores de factores de crecimiento, tales como AG 1478 y TKSO50, bloquea señales de factor de crecimiento endotelial, o SB525334 el cual es un bloqueador de señales del factor de crecimiento transformador β , ha mostrado control de la proliferación celular de los miomas.³⁵ La rosiglitazona y la ciglitazona también han sido evaluados in vitro y muestran reducción de la proliferación tisular.³⁵

CONCLUSIONES:

SPRMs parecen ser la mejor terapia para las mujeres sintomáticas con miomatosis uterina cuando se administra con un patrón discontinuo a largo plazo. Pueden facilitar el procedimiento quirúrgico en espera del análisis de revisión de la experiencia quirúrgica en todo el mundo. Además de proporcionar una opción para las mujeres que desean preservar el potencial de tener hijos, también puede ser ventajoso para las mujeres en sus 40 años de edad para retrasar los procedimientos invasivos hasta la menopausia, cuando los miomas pueden regresar de forma natural. Esta nueva opción terapéutica parece ser segura y contribuye a una rápida mejora de la calidad

de vida en las mujeres que sufren de fibromas. Creemos que en el futuro, SPRMs pueden combinarse con otras opciones terapéuticas más recientes, como moduladores del factor de crecimiento. Debe esperarse la evolución de estudios que se llevaron a cabo sobre embarazos después de uso de acetato de ulipristal para evidenciar sus efectos a largo plazo sobre el potencial reproductivo.

El reciente algoritmo publicado en el 2014 incluye las actuales recomendaciones de varias sociedades Europeas.



Tomado Donnez J et al. FertilSteril 2014, Aug 5.

3. BIBLIOGRAFIA:

1. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007;87(4):725-736.
2. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):100-107.
3. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*. 1997;90(6):967-973.
4. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215-1223.
5. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):357-366.
6. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000547.
7. Bradley LD. Uterine fibroid embolization: a viable alternative to hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(2):127-135.
8. Fennessy FM, Tempny CM. A review of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids. *Top Magn Reson Imaging*. 2006;17(3):173-179. doi:10.1097/RMR.0b013e3180337e1f.
9. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:Cd008994.
10. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception*. 2010;82(1):41-55.
11. R.B. M, I.M. DS, A. B, C.R. B, M.S. M, N. S. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Its effect on the number of hysterectomies performed in perimenopausal women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(5):492-495.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013219841>.
12. Su Y, Lian Q-Q, Ge R-S. Contraceptives with novel benefits. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(1):83-90.

13. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013;381(9880):1827-1834.
14. Wu T, Chen X, Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005287. doi:10.1002/14651858.CD005287.pub3.
15. Ohara N. Selective estrogen receptor modulator and selective progesterone receptor modulator: therapeutic efficacy in the treatment of uterine leiomyoma. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(1):9-11.
16. Lu D, Lu X, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. doi:10.1002/14651858.CD009505.
17. S.G. H, N. B, R. B, E.C. B. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients. *Fertil Steril*. 2009;91(1):240-243. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2008609702>.
18. Wang PH, Lee WL, Cheng MH, Yen MS, Chao KC, Chao HT. Use of a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist to Manage Perimenopausal Women With Symptomatic Uterine Myomas. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48(2):133-137.
19. Luo X, Ding L, Xu J, Williams RS, Chegini N. Leiomyoma and myometrial gene expression profiles and their responses to gonadotropin-releasing hormone analog therapy. *Endocrinology*. 2005;146(3):1074-1096.
20. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):307-331.
21. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366(5):421-432.
22. Mavrelou D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2264-2269.
23. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: Mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update*. 2005;11(3):293-307.
24. Chen W, Ohara N, Wang J, et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1296-1304. doi:10.1210/jc.2005-2379.

25. Wilkens J, CKHCWJCITISLACLMAHDWARWCHOD. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4664-4671. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-57349169309&partnerID=40&md5=98d62ba76b7416a3af270283b0f72678>.
26. Eisinger SH, Fiscella J, Bonfiglio T, Meldrum S, Fiscella K. Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(2):215-218.
27. Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzick DS. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1381-1387.
28. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(5):1129-1136.
29. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(5):409-420.
30. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel C a. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2007;87(x):1399-1412. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.094.
31. Wilkens J, Chwalisz K, Han C, et al. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4664-4671. doi:10.1210/jc.2008-1104.
32. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2014;101(6).
33. Fiscella J, Bonfiglio T, Winters P, Eisinger SH, Fiscella K. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone. *Hum Pathol.* 2011;42(7):947-953.
34. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol.* 2008;21(5):591-598.
35. Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, et al. Uterine leiomyoma: Available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):921-934.

36. Paffoni A, Somigliana E, Vigano P, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1374-E1378. doi:10.1210/jc.2013-1777.
37. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin d3 reduces extracellular matrix-associated protein expression in human uterine fibroid cells. *Biol Reprod.* 2013;89(6):150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174578>.
38. Bläuer M, Rovio PH, Ylikomi T, Heinonen PK. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1919-1925.
39. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Treatment Shrinks Uterine Leiomyoma Tumors in the Eker Rat Model. *Biol Reprod.* 2012;86(4):116-116.
40. Scharla SH, Minne HW, Waibel-Treber S, et al. Bone mass reduction after estrogen deprivation by long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists and its relation to pretreatment serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(4):1055-1061.