

LA FIBROMATOSI UTERINA: IL RUOLO DELLA TERAPIA MEDICA

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H San Raffaele Renati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

www.alessandragraziottin.it

www.fondazionegraziottin.org

INTRODUZIONE

I fibromi uterini rappresentano il tumore benigno più frequente dell'apparato riproduttivo femminile nelle donne in età fertile. Si tratta di tumori benigni costituiti da cellule muscolari lisce e tessuto connettivo che si formano nella parete dell'utero (Stewards 2001). In circa il 50% dei casi questa patologia è del tutto asintomatica; negli altri casi, invece, può esercitare un pesante impatto sulla salute generale e sessuale della donna: cicli abbondanti fino all'emorragia, compressione sugli organi vicini (vescica, retto), dolore alla penetrazione profonda durante i rapporti, complicanze in gravidanza e infertilità (Downes et al, 2010). Fattori chiave nella regolazione e nella crescita dei fibromi sono gli estrogeni e il progesterone: nei fibromi uterini vi è una sovra-espressione di recettori per il progesterone e per gli estrogeni, che sono due-tre volte più espressi, rispetto alle normali cellule del miometrio (Englund et al, 1998), con un'aumentata risposta di tipo proliferativo delle miocellule; alti livelli di questi ormoni stimolano la crescita e il mantenimento di questi tumori benigni. Recenti studi biochimici e clinici hanno suggerito come il progesterone possa aumentare l'attività proliferativa dei fibromi e come gli steroidi ovarici ne possano influenzare la crescita. Queste osservazioni hanno quindi generato l'ipotesi che farmaci anti-progestinici, come l'ulipristal acetato (UPA), possano essere utili nel trattamento medico dei fibromi uterini (Tiltman 1985). Negli ultimi anni è stata infatti studiata una nuova categoria di farmaci che agiscono come modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRMs).

Prima dell'arrivo di UPA (5 mg), per le pazienti con fibromi uterini sintomatici non vi erano molte opzioni soddisfacenti di trattamento medico a breve termine e non ve n'era alcuna per il trattamento a lungo termine. Gli agonisti del GnRH rappresentavano lo *standard of care* solo nel trattamento delle pazienti candidate alla chirurgia. Questi farmaci sono efficaci sul controllo del sanguinamento e nella riduzione di volume dei fibromi ma, a causa del loro meccanismo d'azione, alla sospensione della terapia i fibromi riprendono a crescere, fino a ritornare a valori basali entro pochi mesi. Inoltre, il loro uso è limitato dagli effetti collaterali dovuti alla profonda soppressione estrogenica che inducono. Altri trattamenti farmacologici come contraccettivi orali, progestinici e acido tranexamico (sebbene impiegati fuori indicazione), sono per lo più in grado di controllare il sanguinamento, ma non la varietà di sintomi correlati alla patologia, e non hanno effetti sulla massa fibromatosica. L'approccio terapeutico per il fibroma uterino è a tutt'oggi ancora di tipo chirurgico.

MECCANISMO D'AZIONE DELL'ULIPRISTAL ACETATO

Ulipristal acetato (UPA) appartiene alla classe dei modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRMs). Sono, questi, composti steroidei che esprimono attività antagonista/agonista per i recettori del progesterone a seconda del tessuto bersaglio e della presenza/assenza di progesterone. L'attività prevalente è quella antagonista di blocco del recettore del progesterone. Tra i tessuti bersaglio del progesterone vi sono l'ipotalamo, l'ipofisi, l'endometrio e appunto il tessuto fibromatoso. Il farmaco è così in grado di bloccare la crescita del fibroma, di ridurne le dimensioni e di attenuarne la sintomatologia.

Il farmaco agisce selettivamente sul fibroma e sui sintomi ad esso correlati mediante tre diversi meccanismi d'azione:

- **azione diretta sul fibroma:** ne riduce le dimensioni attraverso l'inibizione della proliferazione cellulare e l'induzione di apoptosi delle cellule del fibroma. Trattamenti a breve termine (3 mesi) sembrano essere prevalentemente legati al meccanismo dell'**apoptosi**, mentre il meccanismo di riduzione dei fibromi nei trattamenti a lungo termine sembra essere maggiormente legato alla capacità del farmaco di ridurre la componente della **matrice extracellulare dei fibromi** (Courtoy et al, 2015);
- **azione diretta sull'endometrio**, responsabile del rapido controllo del sanguinamento uterino, con modificazioni endometriali benigne e reversibili (scompaiono dopo il primo ciclo mestruale) (Chabbert-Buffet et al, 2007);
- **azione sull'asse ipotalamo-ipofisi** con inibizione del picco di LH (al dosaggio di 5 mg, l'inibizione dell'ovulazione si verifica in circa l'80% delle pazienti), seppur mantenendo livelli di estradiolo da fase follicolare media (Chabbert-Buffet et al, 2007).

INDICAZIONI CLINICHE E PROFILO DI SICUREZZA

UPA è stato ampiamente studiato e utilizzato come **farmaco per il trattamento pre-chirurgico dei fibromi uterini**. L'immissione in commercio in Italia risale al settembre 2014. Grazie ai risultati ottenuti nello studio PEARL IV (Donnez et al, 2016), il farmaco ha ottenuto l'**indicazione per il trattamento medico intermittente dei fibromi uterini sintomatici**. Lo studio ha dimostrato la capacità del farmaco di controllare i sintomi dovuti alla presenza di fibromi (sanguinamento, volume del fibroma, qualità di vita) per tutta la durata dello studio (circa due anni) nella quasi totalità delle pazienti (**solo il 3.5% delle pazienti arruolate è stato operato al termine dello studio**). Questo dato, se confermato nella pratica clinica reale, potrebbe portare a una vera novità nella gestione della patologia del fibroma uterino, sino ad oggi per lo più chirurgica.

Un dato particolarmente interessante riguarda un numero ristretto di donne (n=64), che ha ricevuto la terapia intermittente con il farmaco (UPA 10 mg) **fini a otto cicli di tre mesi ciascuno** (durata circa 4 anni); anche in questo caso il farmaco si è dimostrato ben tollerato, sia a livello endometriale che in diversi aspetti di sicurezza in generale (nessuna modificazione degli enzimi epatici, parametri vitali, pressione arteriosa, trigliceridi, LDL, HDL) (Fauser et al, 2017). È quindi confermato l'ottimo profilo di sicurezza.

IMPATTO SULLA SESSUALITÀ E SULLA FERTILITÀ

Nell'arco dell'ultimo anno si sono aggiunti nuovi dati interessanti che riguardano aspetti particolari del farmaco finora poco investigati. Il lavoro di Tuschy e collaboratori (2018) ha mostrato **dati sulla sessualità** da cui è emerso che diversi aspetti della vita sessuale vengono significativamente migliorati nelle donne trattate per tre mesi (per la valutazione sono stati utilizzati i questionari FSFI e SAQ). Questo risultato è **parallelo alla risoluzione delle problematiche del sanguinamento** (il 97% delle donne riferisce di essere in amenorrea). Dal punto di vista clinico, i fattori che possono contribuire alla **migliorata sessualità** includono:

- **l'amenorrea**, dopo mesi o anni di sanguinamento protratto, con:
 - **netto miglioramento dell'anemia** in tutti i suoi indicatori: ferritina, transferrina, sideremia, emoglobina, emocromo. Questo si traduce in un miglioramento dell'energia vitale, del tono dell'umore, del desiderio, della risposta di eccitazione fisica ed emozionale, legato anche alla maggiore percezione di benessere;
 - **ritorno alla naturalezza dell'intimità sessuale**, senza il condizionamento della persistente emorragia e dello spotting per molti giorni al mese;
- **la riduzione della dispareunia profonda** nelle donne che lamentavano questo sintomo, grazie alla riduzione del volume dei fibromi e dell'infiammazione tessutale e pelvica che li accompagna.

Un ulteriore nuovo elemento di grande interesse riguarda la **protezione della fertilità**:

- il trattamento di 3 mesi con ulipristal acetato (5 mg) non ha modificato nessun marker di riserva ovarica (AFC, AMH, E2, Inibina B, FSH), dimostrando che **la terapia è sicura per le donne con fibromi sintomatici che vogliono preservare la fertilità** (Czuczwar et al, 2018);
- il lavoro di de Gasperis-Brigante et al. (2018) ha fornito importanti informazioni sugli *outcome* gravidici e dei bambini nati dopo terapia con ulipristal acetato: il 39% delle gravidanze si è instaurata senza necessità di intervento chirurgico; il trattamento con ulipristal acetato non interferisce con la reattività endometriale, **e non causa complicanze gravidiche o malformazioni fetali**. Non vi è stata ricrescita del fibroma durante la gravidanza e nel *follow-up* (range 2,5-6 anni).

Questi dati supportano **il ruolo di ulipristal acetato come possibile terapia medica, in alternativa alla chirurgia o in combinazione ad essa, nelle donne giovani in cerca di prole.**

SICUREZZA E RACCOMANDAZIONI PRESCRITTIVE

L'ulipristal acetato risulta ben tollerato, come è emerso dall'analisi di ben 770.000 donne trattate al dicembre 2018. Tuttavia, a seguito della segnalazione di rari casi di grave danno epatico insorti in pazienti che hanno assunto ulipristal acetato, nel 2018 è stata avviata **una procedura di rivalutazione della sicurezza del farmaco da parte della European Medicines Agency (EMA)**. La procedura si è conclusa con le seguenti valutazioni.

Il rapporto rischio/beneficio di UPA rimane favorevole e pertanto si possono riprendere le nuove prescrizioni, tenendo conto che:

- l'uso di UPA è controindicato nelle pazienti con disordini epatici concomitanti;
- nelle pazienti indicate al trattamento con UPA **deve essere regolarmente monitorata la funzionalità epatica (ALT e AST)** prima, durante (ogni mese per i primi 2 cicli di terapia di 3 mesi) e dopo il termine dell'assunzione del farmaco (al termine di ogni ciclo di terapia) (**Figura 1**);
- vengono escluse le pazienti con ALT e AST>2 ULN al basale, e se gli enzimi epatici superano 3 ULN durante il trattamento, secondo le indicazioni riportate nella nuova scheda tecnica del farmaco.

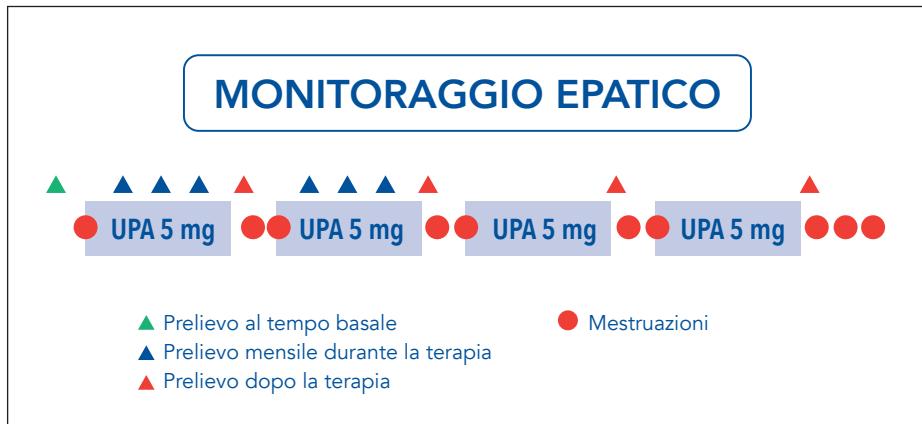


Figura 1 - Tempi raccomandati per il monitoraggio epatico rispetto alla terapia con ulipristal acetato

CONCLUSIONI

UPA induce un miglioramento marcato e una riduzione della progressione della malattia in quanto è in grado di controllare un'ampia gamma di sintomi associati alla presenza dei fibromi uterini, riportando la qualità di vita delle pazienti ai livelli di una donna sana senza patologia fibromatosica (Donnez et al, 2016).

L'utilizzo del farmaco è stato inserito in numerose Linee Guida e Consensus. In particolare, nella Consensus italiana sul trattamento dei fibromi uterini, la terapia medica viene posta come prima opzione da considerare nella gestione clinica del fibroma uterino. Solo al fallimento di quest'ultima si dovrebbero considerare le altre terapie di tipo chirurgico (Conoscenti et al, 2017).

È consolidato che il trattamento a cicli ripetuti offre alle pazienti un'efficacia maggiore rispetto al ciclo singolo e sostenuta nel tempo, mantenendo tollerabilità e sicurezza. Ciò consente un rallentamento della progressione della malattia. Grazie al mantenimento dell'efficacia sui sintomi e al favorevole rapporto rischi/benefici nei cicli ripetuti, questo farmaco rappresenta un'opzione di trattamento potenzialmente in grado di ritardare o evitare l'intervento chirurgico, o perlomeno di renderlo meno invasivo (Donnez and Dolmas, 2016).

Bibliografia

- Chabbert-Buffet N et al. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (9): 3582-9
- Conoscenti G. et al. SIGO Guidelines for diagnosis and treatment of fibromyomatosis. *Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2017; 29 (4): 27-57
- Courtoy GE et al. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertility and Sterility*, 2015; 104 (2): 426-434
- Czuczwar P. et al. Comparison of the influence of three fibroid treatment options: supracervical hysterectomy, ulipristal acetate and uterine artery embolization on ovarian reserve an observational study. *Journal of Ovarian Research* (2018); 11 (45): 2-7
- De Gasperis-Brigante C. et al. Pregnancy outcomes following ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40 (8): 1066-1076
- Donnez J. et Al. Long-term management of uterine fibroids with ulipristal acetate (PEARL IV). *Fertility and Sterility*, 2016; 105 (1): 165-173 (e.1-e.4)
- Donnez J. and Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reprod Update* 2016: 1-22
- Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Repro. Biol.* 2010 Sep; 152 (1): 96-102
- Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P. Sex steroids receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotrophin releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 92-6
- Fauer B., Donnez J., Bouchard P., Barlow D. et al. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PLOS One* 2017: 12 (3): 1-11
- Stewards EA. Uterine fibroids. *The Lancet.* 2001; 357: 293-298
- Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 89-96
- Tuschiy B et al. Changes in sexuality during ulipristal acetate treatment in women with symptomatic uterine fibroids. *Eur. J. Obst. & Gynecol. Reprod. Biol.* (2018); 228: 106-110



Fondazione
Alessandra Graziottin onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

LA DONNA DAI 40 ANNI IN POI

*Progetti di salute
e strategie
terapeutiche*

MILANO
24 Maggio 2019

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

08.45 • 09.00 *Introduzione del corso*

Giovanni Biggio (Cagliari), Alessandra Graziottin (Milano),
Rodolfo Siritu (Genova)

09.00 • 09.30 *Lettura inaugurale*

Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini

Giovanni Biggio (Cagliari)

Introduce: Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 • 11.00 *Tavola Rotonda*

Progetti di salute dopo i 40 anni: vulnerabilità endocrine

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa), Rodolfo Siritu (Genova)

09.30 • 09.50 *Mestruazione, infiammazione e comorbilità, dopo i 40 anni*

Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 • 10.10 *La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità*

Eleonora Porcu (Bologna)

10.10 • 10.30 *Sindrome metabolica: stili di vita e ormoni sessuali*

Stefano Luisi (Siena)

10.30 • 10.50 *I disturbi del sonno come sentinella di disregolazioni neurovegetative premenopausali*

Luigi Ferini Strambi (Milano)

10.50 • 11.00 *Discussione plenaria*

11.00 • 11.30 *Coffee break*

11.30 • 12.00 *Lettura magistrale*

Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

Introduce: Giovanni Biggio (Cagliari)

12.00 • 13.30 *Tavola Rotonda*

Le patologie benigne dopo i 40 anni: come scegliere tra le opzioni terapeutiche

Moderatori: Filippo Murina (Milano), Stefano Uccella (Biella)

12.00 • 12.20 *La fibromatosi uterina: Il ruolo della terapia medica*

Alessandra Graziottin (Milano)

12.20 • 12.40 *Il ruolo della radiofrequenza*

Rodolfo Siritu (Genova)

12.40 • 13.00 *Il ruolo della miomectomia: quando, a chi, perché*

Mario Meroni (Milano)

13.00 • 13.20 *Endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche*

Marcello Ceccaroni (Verona)

13.20 • 13.30 *Discussione plenaria*

13.30 • 14.15 *Lunch*

14.15 • 14.45 Lettura magistrale

Salute cardiovascolare: fattori di rischio emergenti e tradizionali nella donna
Giovannella Baggio (Padova)
Introduce: Alessandra Graziottin (Milano)

14.45 • 16.35 Tavola rotonda

Menopausa precoce: vulnerabilità, sfide, opportunità terapeutiche
Moderatori: Mario Meroni (Milano), Eleonora Porcu (Bologna)

- 14.45 • 15.05 **La vagina come organo endocrino**
Linda Vignozzi (Firenze)
- 15.05 • 15.25 **Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccuzione**
Anna Paoletti (Cagliari)
- 15.25 • 15.45 **Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia**
Lidia Rota (Milano)
- 15.45 • 16.05 **Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare**
Filippo Murina (Milano)
- 16.05 • 16.25 **Problematiche cosmetiche e terapie**
Fiorella Donati (Milano)
- 16.25 • 16.35 **Discussione plenaria**
-

16.35 • 17.35 Tavola rotonda

Competenza motoria dopo i 40 anni, tra vulnerabilità e opportunità
Moderatori: Fiorella Donati (Milano), Anna Maria Paoletti (Cagliari)

- 16.35 • 16.55 **Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna**
Andrea Fabbri (Roma)
- 16.55 • 17.15 **Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 17.15 • 17.35 **Discussione plenaria**
-

17.35 • 18.35 Tavola rotonda

“Back on track”: il Rinascimento delle terapie ormonali, tra stili di vita e integratori
Moderatori: Giovannella Baggio (Padova), Lidia Rota (Milano)

- 17.35 • 17.55 **Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché**
Franca Fruzzetti (Pisa)
- 17.55 • 18.15 **Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 18.15 • 18.35 **Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfilipoico, probiotici**
Dania Gambini (Milano)
-

18.35 • 19.00 Discussione generale e conclusioni

Alessandra Graziottin, Giovanni Biggio, Rodolfo Sirito

19.00 • 19.15 Questionario ECM

I N D I C E

Introduzione	Pag. 06
Ringraziamenti	Pag. 07
Introduzione alla lettura inaugurale	Pag. 08
Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini	Pag. 12
Mestruazione, infiammazione e comorbilità, dopo i 40 anni	Pag. 15
La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità	Pag. 34
Sindrome metabolica, stile di vita e ormoni sessuali	Pag. 40
Introduzione alla lettura magistrale	Pag. 46
Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici	Pag. 47
La fibromatosi uterina: il ruolo della terapia medica	Pag. 54
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica in singolo o multi-accesso	Pag. 59
Il ruolo della miomectomia: quando? A chi? E perché?	Pag. 61
L'endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche	Pag. 64
Fattori di rischio emergenti e tradizionali per le malattie cardiovascolari: differenze di genere	Pag. 68
La vagina come organo endocrino	Pag. 70
Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione dopo i 40 anni	Pag. 77
Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia	Pag. 82

Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare	<i>Pag. 86</i>
La donna dai quaranta anni in poi: problematiche cosmetiche e terapie	<i>Pag. 90</i>
Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna	<i>Pag. 96</i>
Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche	<i>Pag. 100</i>
Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	<i>Pag. 110</i>
Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché	<i>Pag. 112</i>
Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfa-lipoico, probiotici	<i>Pag. 122</i>

