

FIBROMATOSI UTERINA FRA PROGETTI DI VITA E BIVI TERAPEUTICI

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 riproduttore femminile, nelle donne in età riproduttiva (Sparic et al 2016). 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, può invece 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).

Sono stati identificati diversi fattori di rischio quali l'etnia, fattori genetici, la nulliparità. Gli ormoni sessuali giocano un ruolo cruciale nell'eziologia dei fibromi uterini, che presentano un aumento dei recettori per gli estrogeni (x2) e per il progesterone (x3). In effetti è stato dimostrato che sia gli estrogeni che il progesterone ne inducono e ne regolano la formazione e la crescita: nei fibromi uterini vi è una sovra-espressione di recettori per il progesterone e per gli estrogeni (Englund et al 1998; Rein et al 1995); alti livelli di tali ormoni stimolano la crescita e il mantenimento di questi tumori benigni.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA DEI FIBROMI

L'attuale approccio terapeutico ai fibromi uterini si pone come obiettivo **la riduzione o l'eliminazione dei sintomi**, attraverso una delle seguenti opzioni (Graziottin 2016):

- **riduzione del sanguinamento, dell'anemia sideropenica e delle comorbilità associate;**
- **riduzione del volume dei fibromi e dei sintomi compressivi ed eventualmente sessuali (dispareunia profonda);**
- **asportazione dei fibromi o dell'utero.**

La **scelta della terapia** è influenzata dai seguenti fattori:

- **severità dei sintomi;**
- **caratteristiche del fibroma (volume, localizzazione, numero dei fibromi);**
- **età;**
- **desiderio di preservare la fertilità;**
- **desiderio di preservare l'utero.**

ULIPRISTAL ACETATO PER IL TRATTAMENTO DEI FIBROMI UTERINI

Recenti studi biochimici e clinici hanno suggerito che il progesterone possa aumentare l'attività proliferativa dei fibromi e che gli steroidi ovarici ne possano influenzare la crescita. Queste osservazioni hanno quindi generato l'ipotesi che farmaci anti-progestinici, come ad esempio ulipristal acetato (UPA), potessero essere utili nel trattamento medico dei fibromi uterini (Tiltman 1985). Di conseguenza, negli ultimi anni è stata 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 la riduzione di volume dei fibromi uterini, 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, con conseguente particolare vulnerabilità a carico del cervello, che manifesta tutti i sintomi della deprivazione estrogenica (vampate, alterazioni del sonno, tachicardie notturne, depressione, caduta del desiderio, secchezza vaginale, difficoltà cognitive e di memoria) e dell'osso (con aumentato rischio di osteopenia).

Altri trattamenti farmacologici, come contraccettivi orali, progestinici e acido tranexamico (sebbene impiegati "off-label", ossia 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 fibromatosa.

L'approccio terapeutico per il fibroma uterino è a tutt'oggi ancora soprattutto di tipo chirurgico o di tipo radiologico interventistico, per esempio con l'*High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU) o con l'embolizzazione radioguidata.

PECULIARITÀ DELL'ULIPRISTAL ACETATO

Ulipristal acetato (UPA) appartiene alla classe dei Modulatori Selettivi del Recettore del Progesterone (SPRMs), 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 (Chwalisz et al 2005; Chabbert-Buffet et al 2005). Il farmaco è così in grado di "bloccare" la crescita del fibroma, di ridurre le dimensioni e 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 (Xu et al 2006);
- **azione diretta sull'endometrio,** responsabile del rapido controllo del sanguinamento uterino, inducendo 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 risulta in circa l'80% delle pazienti), seppur mantenendo livelli di estradiolo da fase follicolare media (Chabbert-Buffet et al 2007).

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 agli ultimi 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 per tutta la durata dello studio (circa due anni) nella quasi totalità delle pazienti (solo il 3.5% delle pazienti arruolate sono state operate 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, fino ad oggi per lo più chirurgica.

DATI CLINICI

L'efficacia e la tollerabilità di UPA nel trattamento di donne affette da fibromi uterini sintomatici è stata valutata in quattro studi clinici di Fase III: PEARL I, II, III e IV (PGL4001 *Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms due to uterine Leiomyomata*) (Donnez e Dolmans 2016).

Il lavoro più significativo, per quanto riguarda i dati a lungo termine, è stato lo studio PEARL IV (Donnez et al 2016). Nello studio sono state randomizzate 451 pazienti alla dose di UPA 5 (n=228) o 10 mg (n=223), trattate per quattro cicli intermittenti di tre mesi di terapia. In questo studio si è confermato il dato che l'efficacia del farmaco aumentava ciclo dopo ciclo.

I risultati principali indicano che:

- il farmaco ha dimostrato la capacità di **mantenere l'amenorrea** per tutti i 4 cicli di terapia nella maggior parte delle pazienti. In particolare, con la dose di 5 mg, l'amenorrea era **in più del 70% delle pazienti** trattate in ogni ciclo di terapia. L'amenorrea era raggiunta rapidamente, con tempi mediani di 4-6 giorni in entrambi i gruppi per ogni ciclo di trattamento;
- il farmaco ha dimostrato di **controllare il sanguinamento in più del 90% delle pazienti**, e la ripresa delle mestruazioni (che ritornavano 4 settimane dopo la sospensione della terapia) risultava essere ridotto dopo ogni ciclo di terapia;

- il farmaco ha determinato **una riduzione clinicamente significativa ($\geq 25\%$) del volume del fibroma in circa l'80% delle pazienti**. La riduzione del volume dei 3 fibromi più grandi risultava essere maggiore dopo ogni ciclo di trattamento, risultando essere del **-67% dopo il IV ciclo**, e mantenendosi nel periodo di *follow-up* (3 mesi, a partire dalla sospensione della terapia);
- il farmaco ha determinato una significativa **riduzione del dolore e miglioramento della qualità di vita**.

SICUREZZA DI ULIPRISTAL ACETATO

In tutti gli studi PEARL (I, II, III e IV) il farmaco si è dimostrato ben tollerato e non sono stati rilevati aspetti di sicurezza di particolare rilevanza clinica. La frequenza di eventi avversi e il tasso di interruzione della terapia dovuto a un evento avverso non sono stati significativamente diversi nei gruppi con UPA rispetto al gruppo con leuprorelina acetato o placebo (PEARL I e II). In più, con l'aumentare dei cicli di trattamento, l'incidenza degli eventi avversi tendeva a ridursi nel tempo, dimostrando la buona tollerabilità del farmaco (PEARL III e IV). I **livelli di estradiolo** si sono mantenuti per tutta la durata della terapia (18 mesi di terapia intermittente) come in fase **medio-follicolare (circa 70 pg/ml)**, non inducendo sintomi da carenza estrogenica simil menopausali (Donnez e Dolmas 2016).

Un numero ristretto di donne (n=64) ha ricevuto la terapia intermittente con il farmaco (UPA 10 mg) fino 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 modifica degli enzimi epatici, parametri vitali, pressione arteriosa, trigliceridi, LDL, HDL...**) (Fauser et al 2017).

Mal di testa e cefalea risultano gli eventi avversi più frequenti (inferiori al 10%) nei primi 3 mesi di terapia, e tendono a ridursi nei mesi successivi.

CONCLUSIONI

La fibromatosi uterina è la patologia benigna ginecologica a più alta prevalenza. La frequenza della patologia cresce con l'età, fino ad interessare il 70% delle donne al momento della menopausa. Di esse circa la metà è asintomatica. Per le donne sintomatiche oggi abbiamo diverse possibilità di cura: terapie mediche che permettono un efficace controllo dei sintomi, posticipando o rendendo non più necessario il ricorso alla chirurgia; e terapie non invasive come l'*High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU). Tra le terapie mediche efficaci la più innovativa è l'Ulipristal acetato. 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 fibromatosa (Donnez et al 2016).

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 per le pazienti affette da fibromi uterini un'opzione di trattamento potenzialmente in grado di ritardare o evitare l'intervento chirurgico o perlomeno di renderlo meno invasivo (Donnez e Dolmas 2016).

È il ginecologo curante a scegliere e personalizzare la "staffetta terapeutica" più adatta sia a controllare i sintomi associati alla fibromatosi, sia a soddisfare le aspettative di benessere, fertilità e sessualità di ogni singola donna.

Bibliografia

- Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanism of action and clinical applications. *Hum. Reprod. Update* 2005; 11 (3): 293-307.
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P; VA2914 Study Group. 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.
- Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr. Rev.* 2005; 26 (3): 423-438
- Donnez J. et Al. Long-term management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertility and Sterility*, 2016; Vol. 105 (1): 165-173 (e.1 - e.4), (PEARL IV).
- 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, Sjoblom 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.
- Fauser B., Donnez J., Bouchard P., Barlow D. et al. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids, *PLOSone* 2017: 12 (3): 1-11.
- Graziottin A. (a cura di), *Fibromatosi uterina, dall'A alla Z, Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016*
- Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:14-8.
- Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. *Int. J. Fertil Steril* 2016; 9: 424-435.
- 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.
- Xu Q et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod.* 2006 Sep; 21(9): 2408-16.

PATOLOGIE GINECOLOGICHE BENIGNE E DOLORE:



come scegliere
il meglio fra terapie
mediche
e chirurgiche

MILANO
25 MAGGIO 2018

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

a cura di Alessandra Graziottin

8.00 - 8.45 Registrazione

8.45 - 9.00 Apertura dei lavori

Letture magistrali

9.00 - 9.30 **L'adolescente con dolore ginecologico: quando la prima scelta è la terapia medica**
Vincenzina Bruni (Firenze)
 Introducono: *Alessandra Graziottin (Milano)*
 e *Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

**09.30
11.00**

Il dolore mestruale e pelvico nella donna giovane: la prospettiva chirurgica

Moderatori: Filippo Murina (Milano) e Rodolfo Siritto (Genova)

9.30-9.50 **Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche**
Marcello Ceccaroni (Verona)

9.50-10.10 **Dolore pelvico nell'adolescente: quando la prima scelta è chirurgica**
Mario Meroni (Milano)

10.10-10.30 **I trigger anorettali del dolore pelvico**
Aldo Infantino (Pordenone)

10.30-10.45 Discussione

10.45-11.00 Coffee Break

Letture magistrali

**11.00
12.00**

11.00-11.30 **Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino**
Vincenzo Stanghellini (Bologna)
 Introducono: *Alessandra Graziottin (Milano)*
 e *Riccardo Torta (Torino)*

11.30-12.00 **Letture magistrali**
Endometriosi: il punto sul dolore e gli errori da non commettere
Edgardo Somigliana (Milano)
 Introducono: *Vincenzina Bruni (Firenze)* e
Mario Meroni (Milano)

**12.00
13.15**

Endometriosi e dolore: come scegliere fra terapia medica e terapia chirurgica

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano) e Aldo Infantino (Pordenone)

12.00-12.20 **Strategie terapeutiche di nuova generazione e protezione della fertilità**
Stefano Luisi (Siena)

12.20-12.40 **Prevenzione delle complicanze nella chirurgia per endometriosi**
Marcello Ceccaroni (Verona)

12.40-13.00 **Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche**
Alessandra Graziottin (Milano)

13.00-13.15 Discussione

13.15-14.00 Lunch

Lettura magistrale

14.00
14.30

14.00-14.30 **Contraccezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna**

Franca Fruzzetti (Pisa)

*Introducono: Alessandra Kustermann (Milano)
e Stefano Luisi (Siena)*

14.30
15.40

Fibromi uterini: strategie di personalizzazione terapeutica

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa) e Alessandra Graziottin (Milano)

14.30-14.50 **Fibromi uterini e infertilità**

Alessandro Fasciani (Genova)

14.50-15.10 **Fibromatosi uterina: ruolo della miolisi in radiofrequenza**

Rodolfo Sirito (Genova)

15.10-15.30 **Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici**

Alessandra Graziottin (Milano)

15.30-15.40 **Discussione**

15.40
18.00

Il dolore pelvico, vulvare e vaginale: prospettive terapeutiche

*Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano)
e Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

15.40-16.00 **Dolore pelvico neuropatico, tra sistema nervoso centrale e cervello viscerale: quali terapie farmacologiche?**

Riccardo Torta (Torino)

16.00-16.20 **Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici**

Filippo Murina (Milano)

16.20-16.40 **Dolore vulvo-vaginale, atrofia vulvo-vaginale e comorbidità sessuali, proctologiche, vescicali, sistemiche: terapie farmacologiche su indicazioni del Progetto Vu-Net**

Alessandra Graziottin (Milano)

16.40-17.00 **Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche**

Arianna Bortolami (Padova)

17.00-17.30 **Discussione plenaria**

17.30-18.00 **Conclusioni**

*Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Sirito (Genova)
e Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

18.00 **Test ECM**

Prefazione	<i>Pag. 07</i>
Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche	<i>Pag. 08</i>
Dolore pelvico nell'adolescente, quando la prima scelta è chirurgica	<i>Pag. 09</i>
I trigger anorettali del dolore pelvico	<i>Pag. 15</i>
Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino	<i>Pag. 21</i>
Endometriosi: nuove strategie terapeutiche e fertilità	<i>Pag. 27</i>
Prevenzione delle complicanze nella chirurgia per endometriosi	<i>Pag. 34</i>
Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche	<i>Pag. 35</i>
Contraccezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna	<i>Pag. 40</i>
Miomi e fertilità	<i>Pag. 44</i>
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica - In singolo o multi-accesso	<i>Pag. 52</i>
Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici	<i>Pag. 56</i>
Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici	<i>Pag. 61</i>
Vu-Net: Dati preliminari del primo Progetto italiano per lo studio e la formazione medica sul dolore vulvare	<i>Pag. 65</i>
Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche	<i>Pag. 71</i>