

# FIBROMATOSI UTERINA SINTOMATICA: NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE MEDICHE

**Alessandra Graziottin**

*Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano*

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

## Introduzione

I fibromi uterini (anche noti come miomi, leiomiomi e fibromiomi) sono tumori benigni costituiti da tessuto muscolare liscio e tessuto connettivo che crescono all'interno della parete uterina e possono provocare gravi conseguenze per il profilo di salute delle donne che ne sono affette. Sono rari prima della pubertà, aumentano di prevalenza durante l'età riproduttiva, per poi diminuire di volume dopo la menopausa (De La Cruz et al, 2017).

Le stime di prevalenza della fibromatosi uterina (FU) variano dal 5,4% al 23,6% a seconda del gruppo di età valutato, dei metodi diagnostici utilizzati e dell'inserimento o meno delle donne asintomatiche nell'analisi (Downes et al, 2010; Zimmermann et al, 2012). Tuttavia la loro reale prevalenza è probabilmente sottostimata, poiché l'incidenza istologica è più del doppio di quella clinica (Okolo 2008). L'eziopatogenesi rimane non identificata, ma noti sono i fattori di rischio, fra cui menarca precoce, nulliparità, etnia africana, obesità e diabete (Conoscenzi et al, 2017).

## Fibromatosi: implicazioni cliniche

I fibromi uterini sono associati a sintomi diversi, con implicazioni genitali e sistemiche, fra cui il **sanguinamento mestruale abbondante, l'anemia sideropenica, la depressione e il dolore**. Questi sintomi condizionano la qualità di vita e la sessualità. Possono causare ridotta capacità di studio e di lavoro, e riduzione della produttività (Downes et al, 2010). I sintomi associati a FU possono impattare negativamente sulla vita di tutti i giorni e sulla qualità di vita in generale (*Quality of Life, QoL*) (Al-Hendy et al, 2017). Tali sintomi **sono correlati al numero, alla posizione e alla dimensione dei fibromi**. I sintomi variano da paziente a paziente, ma molte donne con FU hanno più di un sintomo.

Il sanguinamento mestruale abbondante (MBL), il sintomo più comune, si manifesta in circa un terzo delle pazienti e può esitare in un'anemia da curare per tutta la vita, se non si interviene sul fattore etiologico primario, la fibromatosi. Insieme al MBL, il dolore associato a FU è un altro sintomo frequentemente riportato dalle pazienti. Tuttavia, la dimensione del fibroma può superare i 10 centimetri di diametro, conducendo a sintomi diretti o cumulativi come protrusione addominale, pressione pelvica, urgenza o elevata frequenza o incontinenza urinaria, costipazione e/o tenesmo (Al-Hendy et al, 2017).

## Fibromi: orientamenti terapeutici

La gestione del trattamento dei fibromi uterini può essere di tipo medico o chirurgico, o basarsi su altri approcci, come l'embolizzazione delle arterie uterine (UAE). La scelta dovrebbe basarsi su un'attenta valutazione della paziente e di

alcuni fattori come l'età, il desiderio di gravidanza, la severità dei sintomi e il desiderio di preservare l'utero (Downes et al, 2010).

L'isterectomia è il trattamento risolutivo in forma definitiva, in caso di sintomi gravi che non rispondano alla terapia medica. Non è tuttavia la scelta ideale, né la prima scelta, in quanto a causa della sua invasività può causare complicanze a breve e lungo termine, oltre ad escludere la fertilità con utero proprio (Donnez e Dolmans, 2016).

Fra i trattamenti farmacologici utilizzati per i fibromi uterini sintomatici solo gli analoghi (agonisti) del GnRH e l'ulipristal acetato hanno indicazione specifica. Tuttavia:

- gli **analoghi del GnRH** inducono un profondo ipoestrogenismo se utilizzati da soli; sono associati all'instaurarsi dei sintomi tipici della menopausa (per esempio, vampate di calore, sudorazioni eccessive, secchezza vaginale, dispareunia e perdita della libido) e a un possibile impatto negativo sul *turnover* osseo, riducendo la densità ossea. Per questo motivo non sono considerati sicuri per trattamenti a lungo termine (Donnez e Dolmans, 2016);
- l'**ulipristal acetato** è attualmente indicato e circoscritto **al trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini** nelle donne che non hanno raggiunto la menopausa, e **quando l'embolizzazione dei fibromi uterini o il trattamento chirurgico non risultano appropriati, o non abbiano funzionato** (EMA Referral 2021).

### Fibromi: nuove opzioni terapeutiche farmacologiche

Il trattamento ideale per il fibroma uterino dovrebbe:

- essere non invasivo e semplice da somministrare;
- risolvere rapidamente i sintomi;
- possedere una buona accettabilità e un buon profilo di sicurezza;
- essere utilizzabile per una terapia a lungo termine.

Tra le opzioni farmacologiche recentemente approvate in Europa, vi è una nuova combinazione a base di **relugolix** (40 mg), un antagonista del recettore per il GnRH che agisce bloccando il GnRH endogeno, associato a **estradiolo** (E2, 1 mg) e **noretisterone acetato** (NETA, 0,5 mg). Il trio di principi attivi è formulato **in unica compressa per via orale**, sviluppata con l'obiettivo di trattare i fibromi uterini sintomatici.

La combinata (GnRH antagonista + terapia *add-back*) risulta efficace nel ridurre la sintomatologia del fibroma uterino, presentando il rilevante vantaggio, rispetto al solo antagonista del GnRH, di mitigare i sintomi e i segni di soppressione ormonale causati dall'inibizione del blocco dell'asse ipotalamo-ipofisi e fornendo una valida protezione alla perdita della massa ossea grazie alla combinazione associata con dosaggi specifici di E2 e NETA (Al-Hendy et al, 2021). Tale terapia permette infatti di mantenere il corretto *range* di livelli endogeni ormonali, conferendo il **giusto bilanciamento tra efficacia terapeutica e sicurezza del farmaco** (Friedman 1990).

L'utilizzo di tale nuova combinazione si basa infatti sul concetto di **soglia estrogenica**. Grazie a E2/NETA:

- 1) si mantiene una concentrazione di estrogeni sufficiente a limitare gli effetti di ipoestrogenismo che si avrebbero con il solo antagonista del GnRH (assenza

di vampate di calore, protezione della massa ossea);

2) la soglia rispetto alle concentrazioni di estradiolo risulta ottimale rispetto ai livelli di estrogeni che possono invece provocare un'attività di stimolo sul fibroma stesso e la conseguente sintomatologia (Friedman 1990).

L'efficacia e la sicurezza di relugolix in combinazione con E2/NETA (una somministrazione singola giornaliera per via orale) sono state valutate in due studi internazionali randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 24 settimane (6 mesi), in donne non in menopausa (età compresa tra i 18 e i 50 anni) con sanguinamento abbondante causato da fibromi uterini, di Fase III: LIBERTY 1 e LIBERTY 2 (Al-Hendy et al, 2021). Il sanguinamento mestruale abbondante è stato definito come una perdita di sangue superiore a 80 mL per ciclo mestruale.

Le donne arruolate sono state 388 per lo studio LIBERTY 1 e 382 per lo studio LIBERTY 2; le pazienti sono state randomizzate in 3 gruppi in entrambi gli studi e hanno ricevuto giornalmente:

- **relugolix in terapia combinata** (relugolix 40 mg in co-somministrazione con 1 mg di estradiolo e 0.5 mg di noretisterone acetato) per 24 settimane;
- placebo per 24 settimane;
- **relugolix 40 mg (in monoterapia) per 12 settimane**, seguito poi da **relugolix in terapia combinata (relugolix 40 mg co-somministrato con E2/NETA) per 12 settimane**. Questo gruppo negli studi è stato definito come "delayed relugolix CT", in quanto il relugolix in terapia combinata è stato somministrato in una seconda fase, 12 settimane dopo le prime settimane di solo trattamento con relugolix in monoterapia.

La ragione dell'inserimento di questo terzo gruppo (con trattamento posticipato di terapia combinata relugolix-CT) è stata quella di avere un confronto diretto, relativamente ai dati raccolti per la sicurezza (densità minerale ossea, BMD) e i sintomi vasomotori, tra relugolix in monoterapia e relugolix in terapia combinata, nelle prime 12 settimane.

In entrambi gli studi:

- **l'obiettivo primario di efficacia** è stato la percentuale di pazienti che presentavano un volume di sanguinamento mestruale MBL inferiore a 80 mL nel corso degli ultimi 35 giorni di trattamento;
- **gli obiettivi secondari di efficacia**, valutati a 24 settimane, sono stati:
  - la percentuale di donne che raggiungevano l'amenorrea;
  - le variazioni nei livelli di emoglobina;
  - la valutazione del *discomfort* dovuto dal sanguinamento;
  - il dolore associato alla presenza di fibromi uterini;
  - la percentuale di variazione del volume del fibroma più grande;
  - la percentuale di variazione del volume uterino in toto.

L'obiettivo primario di efficacia è stato **raggiunto in entrambi gli studi**: il 73.4% e 71.2% delle pazienti trattate con relugolix in combinazione a E2/NETA, rispettivamente nello studio LIBERTY 1 e 2, hanno ottenuto una riduzione del MBL < 80 mL e almeno il 50% di riduzione del volume MBL rispetto al basale, negli ultimi 35 giorni di trattamento. La differenza fra gruppo trattato e gruppo placebo è risultata statisticamente significativa ( $p < 0.0001$  rispetto a relugolix CT) per entrambi gli studi. Una proporzione maggiore di pazienti nel gruppo di tratta-

mento con relugolix + E2-NETA ha raggiunto l'amenorrea, pari al 52.3% nello studio LIBERTY 1 e 50.4% nello studio LIBERTY 2. Anche per quanto riguarda l'amenorrea la differenza con il gruppo placebo è stata significativa ( $p < 0.0001$ ). In seguito a trattamento con relugolix + E2/NETA, l'anemia si è risolta in più del 50% dei casi (fra quelli che presentavano anemia al basale) alla fine dei 6 mesi di terapia in entrambi gli studi: anche questa differenza è risultata significativa rispetto il placebo.

Il farmaco si è dimostrato in grado di annullare **sia il discomfort dovuto al sanguinamento sia il dolore associato ai fibromi** (valutato nel sottogruppo di pazienti che presentavano sintomatologia dolorosa al basale) a differenza del placebo, che non ha modificato questi parametri.

Relativamente alla **riduzione del volume del fibroma maggiore** e dell'utero in toto, relugolix + E2/NETA è stato in grado di ridurre in modo significativo il volume uterino in toto rispetto al placebo: -12,2% (relugolix + E2/NETA) vs +2,2% (placebo) nel LIBERTY 1; e -13,8% (relugolix + E2/NETA) vs -1,5% (placebo) nel LIBERTY 2.

Infine, per i dati sulla **preservazione della massa ossea**, in entrambi gli studi, a tutti i tempi di valutazione, i valori di BMD sono stati simili fra il gruppo trattato con placebo e quello trattato con relugolix + E2/NETA a livello sia lombare sia dell'anca. Come atteso, nel gruppo trattato inizialmente (le prime 12 settimane) con il solo relugolix e solo in seguito con la combinazione relugolix + E2/NETA, vi è stato un decremento della BMD a 12 settimane sia a livello lombare che dell'anca; il decremento visto a 12 settimane si è mantenuto identico a 24 settimane, indicando che, pur introducendo la terapia combinata con relugolix + E2/NETA per le ultime 12 settimane di terapia, non si è verificato il recupero della BMD persa nelle prime 12 settimane di terapia con relugolix da solo, a livello sia spinale sia dell'anca.

Questi dati mettono in evidenza la sicurezza sulla massa ossea della terapia combinata di relugolix + E2/NETA che non induce alcuna modificazione della BMD al pari del placebo, a differenza dell'antagonista del GnRH da solo.

Il farmaco relugolix + E2/NETA è risultato **ben tollerato**. I pochi eventi avversi registrati sono stati di minima entità e non hanno comportato l'abbandono dello studio: L'evento avverso riportato più frequentemente è stata l'amenorrea, che tuttavia in questo contesto era desiderato per controllare l'eccessivo sanguinamento mestruale. Nello studio LYBERTY 1 le vampate si sono verificate nell'11% delle pazienti trattate con relugolix + E2/NETA, nell'8% delle pazienti trattate con placebo e nel 36% di quelle inizialmente esposte al solo relugolix, così come atteso; nello studio LIBERTY 2 l'incidenza è stata del 6%, 4% e 35%, rispettivamente per i vari gruppi citati.

I risultati di tale studio evidenziano come relugolix + E2/NETA protegga dall'insorgenza dei sintomi simil-menopausali, mantenendo i livelli di estrogeni a una soglia fisiologica, contrariamente a quanto avviene con l'antagonista da solo, in cui vi è una totale soppressione dell'asse ipotalamo/ipofisi.

## Conclusioni

Il trattamento con relugolix combinato con relugolix + E2/NETA si è dimostrato **efficace nel contrastare i sintomi legati alla presenza dei fibromi uterini**, in

particolar modo il sanguinamento mestruale abbondante, l'anemia e il dolore pelvico. Il trattamento si è dimostrato ben tollerato, in grado di preservare la densità minerale ossea e di minimizzare l'incidenza di vampate di calore, associate invece alla terapia con il solo GnRH antagonista.

Questi dati supportano il possibile ruolo della combinazione di un antagonista del GnRH in combinazione con E2/NETA come **efficace opzione terapeutica** nelle donne affette da fibromi uterini sintomatici (Al-Hendy et al, 2021).

### **Bibliografia**

- Al-Hendy A., et al., Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med.* 2017; 35(6):473-48
- Al-Hendy A., et al., Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *The New Engl. J. Med.* 2021; 384 (7): 630-642
- Conoscenti et al., Guidelines for diagnosis and treatment of fibromyomatosis. *Italian Journal of Gynecol. & Obstet.* 2017; 29 (4): 27-57
- De La Cruz et al., Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017; 95(2):100-107
- Donnez J. and Dolmans M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reprod. Update.* 2016; 22(6):665-686
- Downes E., Sikirica V., Gilabert-Estelles J., Bolge S.C., Dodd S.L., Maroulis C., Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Repro. Biol.* 2010; 152(1):96-102
- EMA Referral gennaio 2021: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids_it.pdf)
- Friedman A.J. et al. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone: The estrogen threshold hypothesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.:* 163 (4): 1114-1119., 1990
- Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22(4):571-88
- Zimmermann A. et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012: 12:6