



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy**

Zespół Ekspertów PTG w składzie:

- **prof. dr hab. Romuald Dębski**
– Warszawa
- **prof. dr hab. Jan Kotarski**
– Lublin
- **prof. dr hab. Tomasz Paszkowski**
– Lublin
- **prof. dr hab. Ryszard Poręba**
– Tychy
- **prof. dr hab. Violetta Skrzypulec-Plinta**
– Katowice
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński**
– Poznań
- **prof. dr hab. Justyna Szumiło**
– Lublin

Mięśniaki zaliczane są do nienabłonkowych niezłośliwych nowotworów macicy. Częstość występowania mięśniaków macicy nie jest precyzyjnie określona bowiem badania epidemiologiczne wskazują na duże zróżnicowanie wyników (od 20% do 40% kobiet). Powszechnie uważa się, że są one najczęściej występującą patologią narządu płciowego kobiety w wieku rozrodczym, a także stanowią najczęstsze wskazanie do leczenia operacyjnego.

Mięśniaki macicy negatywnie wpływają na jakość życia kobiet, głównie w następstwie nadmiernych krwawień miesięczkowych, lub krwawień pozamiesiączkowych, w wyniku których występuje niedokrwistość związana z niedoborem żelaza. Także dolegliwości bólowe oraz ucisk na sąsiadujące narządy stanowią istotny problem zdrowotny. Mięśniaki macicy jako przyczyna zaburzenia płodności stanowią odrębny problem wykraczający poza ramy opracowania.

Różnorodność objawów, zróżnicowane ich nasilenie oraz także oczekiwania pacjentek co do zachowania narządu lub płodności niezależnie od wieku kobiet sprawiają, że w leczeniu zabiegowym wykorzystuje się wiele metod operacyjnych.

Metody małoinwazyjne zarówno endoskopowe jak i oparte o ostre niedokrwienie macicy zyskują coraz większą popularność wśród chorych oraz leczących.

Badania molekularne w dużym stopniu wyjaśniły patogenезę mięśniaków macicy oraz zdefiniowały różnice w działaniu steroidów płciowych w tkance mięśniaka oraz prawidłowego *myometrium*. Poznanie molekularnych uwarunkowań powstawania mięśniaków macicy dało teoretyczne podstawy leczenia farmakologicznego.

Hormonozależność mięśniaków macicy różni się od hormonozależności *myometrium* w zakresie:

- ilości i jakości receptorów estrogenowych (α ER lub β ER oraz α ER/ β ER),
- liczby i jakości receptorów progesteronowych (PR-A lub PR-B oraz PR-A/ PR-B istotny dla działania SPRM),
- ekspresji i aktywności aromatazy,
- nasilenia proliferacji i apoptozy.

Najwięcej publikacji dotyczy stosowania agonistów hormonów uwalniających. Leki te są zarejestrowane do leczenia mięśniaków macicy przed zabiegiem operacyjnym.

Dokonana przez Lethaby A, i wsp. analiza 26 randomizowanych badań pozwoliła na sformułowanie następujących wniosków. Zastosowanie analogów GnRH przed zabiegiem operacyjnym zmniejszało:

- objętość macicy,
- objętość mięśniaków,
- objawy uciskowe.

Zabieg histerektomii był łatwiejszy, trwał krócej, więcej kobiet mogło być zoperowanych drogą pochwową, czas hospitalizacji był krótszy. Po leczeniu farmakologicznym, zarówno w czasie histerektomii jak i miomektomii utrata krwi oceniana pooperacyjnym stężeniem Hb oraz hematokrytem była mniejsza. Korzyścią z leczenia poprzedzającego było także stwierdzenie większego odsetka kobiet zoperowanych z cięcia poprzecznego. Natomiast nie obserwowano różnic w odsetku nawrotów mięśniaków oraz płodności po usunięciu mięśniaków poprzedzonych kuracją GnRH i bez tego leczenia.

Negatywną cechą tego leczenia były objawy subiektywne oraz następstwa kliniczne hipostrogenizmu uniemożliwiające długie stosowanie leków.

Selektywne modulatory receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy

Progesteron odgrywa kluczową rolę w patogenezie mięśniaków macicy. Pobudza on proliferację tkanki mięśniaka, a także zmniejsza nasilenie apoptozy komórek. W badaniach *in vitro*, hodowli komórek mięśniaka macicy wykazano, że octan uliprystalu oraz inne SPRM hamują ich proliferację, a także wzbudzają zewnętrzny oraz wewnętrzny szlak apoptozy. Działanie to występowało w hodowli komórek mięśniaka, natomiast nie było obserwowane w hodowli prawidłowych komórek mięśnia macicy.

Zakres oddziaływania narządowego SPRM jest szeroki, od działania agonistycznego przez mieszane do aktywności antagonistycznej. Efekt metaboliczny modulatorów receptora progesteronowego związany jest z jego wiązaniem z receptorem. Interesujące są także badania eksperymentalne nad pozagenomowym mechanizmem działania molekuł uznawanych za modulatory receptora progesteronowego.

Octan uliprystalu w warunkach *in vitro* obniżał produkcję czynników wzrostu oraz ich receptorów w komórkach mięśniaków, a także aktywując metaloproteiny wpływał na modelowanie macierzy pozakomórkowej.

Oceniając wpływ na inne organy, zawierające receptory progesteronowe, wykazano także antyproliferacyjne działanie leków o działaniu antyprogesteronowym na prawidłowe komórki gruczołu piersiowego człowieka.

Podawanie antagonistów progesteronu modyfikowanym genetycznie myszom, nie posiadających genu BRCA1 i p53, zapobiegało powstawaniu guzów piersi.

Komisja Europejska (KE) dopuściła octanu uliprystalu (UPA) w dawce 5mg/dz do przedoperacyjnego leczenia objawowych (umiarkowanym lub ciężkim nasileniu) mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym. Czas trwania terapii wystarczający do osiągnięcia efektu terapeutycznego wynosi 3 miesiące.

Zgodnie z obowiązującymi przepisami decyzja ta obowiązuje na całym terytorium Unii Europejskiej.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002041/human_med_001542.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Octan uliprystalu oceniany był w badaniach klinicznych PEARL I oraz PEARL II, których wyniki opublikowano w *N Engl J Med.* w lutym 2012. Były to badania randomizowane z podwójną ślełą próbą. Badanie Pearl I trwało 13 tygodni, zaś obserwacja pacjentek była kontynuowana w 17, 26 i 38 tygodniu. Badaną populację podzielono na grupy: octan uliprystalu 5mg (n=95), octan uliprystalu 10mg (n=98) oraz placebo (n=48). Poza badanym lekiem wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie preparat żelaza (Tardyferon w dawce 80mg). Kryterium włączenia pacjentek do badania oprócz obecności mięśniaków i nadmiernych krwawień, była niedokrwistość (Hb <10,2g/dl).

Wnioski z badania:

- Zahamowanie krwawienia z macicy stwierdzono u 91% pacjentek przyjmujących octan uliprystalu w dawce 5mg, u 92% leczonych octanem uliprystalu w dawce 10mg zaś w grupie placebo jedynie u 19% badanych.
- Średnie zmiany objętości mięśniaków po 13 tygodniach leczenia wynosiły odpowiednio: - 21%, - 12%, natomiast w grupie przyjmującej placebo +3% .
- octanu uliprystalu (zarówno 5mg jak i 10mg) zmniejszała dolegliwości bólowe silniej niż placebo.

Badanie PEARL II to randomizowane badanie z podwójną ślełą próbą porównujące doustnie podawany octan uliprystalu w dawce 5mg (n=97) lub 10mg (n=103) z podawanym pozajelitowo agonistą GnRH (octan leuprolidu w dawce 3,75 mg i.m. 1x w miesiącu, n=101)) przez okres trzech miesięcy przed planowaną operacją, u kobiet z mięśniakami macicy oraz nadmiernym krwawieniem. Leczenie operacyjne po farmakologicznym zastosowaniu odpowiednio u: 50; 55 i 52 pacjentek. Obserwacja ta wskazuje, że prawie połowa pacjentek zrezygnowała z planowanego leczenia operacyjnego.

Wnioski z badania PEARL II:

- Zahamowanie krwawienia z macicy stwierdzono u 90% pacjentek leczonych octanem uliprystalu w dawce 5mg, u 98% otrzymujących octan uliprystalu w dawce 10mg, oraz u 89% pacjentek leczonych Lupronem.

Średni czas do ustąpienia krwawienia wynosił 7 dni u kobiet przyjmujących octan uliprystalu w dawce 5mg, 5 dni u otrzymujących octan uliprystalu w dawce 10mg i 21 dni u leczonych Lupronem.

- Średnie zmniejszenie objętości mięśniaków w 13 tygodniu terapii wynosiło: w grupie leczonych octanem uliprystalu w dawce 5mg 36%, octanem uliprystalu w dawce 10mg 42%, Lupronem 53%.
- U pacjentek, u których nie przeprowadzono operacji, dalsza obserwacja wykazała, że działanie redukujące objętość mięśniaków w 6-miesięcznym okresie kontrolnym po zakończeniu leczenia octanem uliprystalu było bardziej efektywne niż Lupronem.
- Octan uliprystalu w dawce 5mg oraz 10mg powodował zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz istotnie poprawiał jakość życia.
- Stężenie estradiolu we krwi w 13 tygodniu leczenia wynosiło: w grupie otrzymującej octan uliprystalu 5mg 64,0pg/ml; w grupie leczonych preparatem w dawce 10mg – 60,5pg/ml w grupie leczonej GnRH 25,0pg/ml.

Oddziaływanie modulatorów receptora progesteronowego (ang. *Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes – PAEC*) na *endometrium*. U pacjentek leczonych octanem uliprystalu obserwuje się zmiany w obrazie histologicznym *endometrium*, które po przerwaniu leczenia ulegają regresji. Obraz mikroskopowy charakteryzuje się obecnością komórek nabłonka o małej aktywności proliferacyjnej i towarzyszącym im asymetrycznym rozrostem zrębu, co daje obraz torbielowatego rozszerzenia gruczołów, którego nie należy mylić z rozrostem *endometrium*. W ocenie ultrasonograficznej oraz MRI obserwuje się wzrost grubości błony śluzowej macicy. U około 10–15% leczonych octanem uliprystalu oceniane ultrasonograficznie *endometrium* może być grubsze niż >16mm. O ile efekt terapeutyczny, ustąpienie krwawienia zostanie osiągnięty, obraz USG błony śluzowej nie stanowi wskazania do weryfikacji histologicznej.

Bezpieczeństwo stosowania octanu uliprystalu zostało poddane ocenie u 393 kobiet z mięśniakami macicy leczonych octanem uliprystalu w dawce 5 mg lub 10 mg w ramach badań fazy III. Nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych. Najczęściej w badaniach klinicznych obserwowano brak miesiączki (82,2%), co jest uznawane za pożądany skutek terapeutyczny.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem octanu uliprystalu były bóle głowy oraz tkliwość piersi, przy czym częstość występowania była zbliżona do obserwowanej w grupie otrzymującej *placebo*. Działania niepożądane miały nasilenie łagodne i umiarkowane (94,9%), nie powodowały konieczności zaprzestania przyjmowania leku (99,3%) i ustępowały samoistnie. (Badanie PEARL I)

W badaniu PEARL II najczęstszym działaniem niepożądanym były, umiarkowanie do silnie nasilonych, uderzenia gorąca występujące u 11% kobiet przyjmujących octan uliprystalu w dawce 5mg, u 10% przyjmujących lek w dawce 10 mg oraz u 40% przyjmujących Lupron .

Nie było istotnych różnic między grupami pacjentek przyjmujących octan uliprystalu i Lupron pod względem od-

setka pacjentek zgłaszających inne zdarzenia niepożądane lub przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zarejestrowanie octanu uliprystalu do leczenia mięśniaków macicy stanowi ogromny postęp bowiem efektowi terapeutycznemu, który jest porównywalny z obserwowanym przy stosowaniu analogów GnRH, nie towarzyszą objawy subiektywne, a przede wszystkim metaboliczne będące następstwem hipostrogenizmu. Drugim ważnym wyróżnikiem tego leku jest długo trwający efekt leczniczy oraz rzadko występujące działania uboczne.

Piśmiennictwo

1. Donnez J, Tatarczuk T, Bouchard P, [et al.]. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012, 366, 409-420.
2. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, [et al.]. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2012, 366, 421-432.
3. Engman M, Skoog L, Soderquist G, Gemzell-Danielsson K. The effect of mifepristone on breast cell proliferation in premenopausal women evaluated through fine needle aspiration cytology. *Hum. Reprod.* 2008, 23, 2072-2079.
4. Jacoby V, Fujimoto V, Guidice L, [et al.]. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. *Am J Obstet Gynecol.* 2010, 202, 514-521.
5. 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.
6. Pietura R, Kotarski J, Janczarek M, [i wsp.]. Uterine artery embolization as a treatment of uterine leiomyomas. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 79-84.
7. Poole A, Li Y, Lin S, [et al.]. Prevention of Brca1-mediated mammary tumorigenesis in mice by a progesterone antagonist. *Science.* 2006, 314, 1467-1470.
8. Wallach E, Vlahos N. Uterine myomas: an overview of development, clinical features and management. *Obstet Gynecol.* 2004, 104, 393-406.