

### 1. Introducción:

Los miomas uterinos son los tumores más comunes del tracto reproductivo femenino. Si bien pueden ser asintomáticos pueden causar sangrado anormal, síntomas por compresión pélvica e infertilidad. Los miomas tienden a crecer durante los años reproductivos del paciente y regresar después de la menopausia. La tasa de prevalencia es variable según la edad, se calcula que va desde 20 al 50% en las mujeres en edad reproductiva<sup>1</sup>. La mayoría se diagnostica entre los 35-54 años y llega hasta el 70 % por encima de los 50 años<sup>2</sup>. La mayoría de los miomas son asintomáticos. Sin embargo según el tamaño y la ubicación pueden causar hemorragia uterina anormal, sensación de presión en la pelvis, infertilidad y dolor lo que obligan realizarse tratamiento quirúrgicos.

También son un hallazgo frecuente en la población de mujeres que consultan por infertilidad. Los primeros estudios observacionales identificaron que las mujeres que tuvieron hijos tienen una prevalencia significativamente menor de fibromas, además que las mujeres nulíparas tienen riesgo relativo bajo de fibromas y que este aumenta con la paridad<sup>3</sup>. La mejor evidencia sobre el impacto de los fibromas en la fecundidad ha venido de estudios de fertilización in vitro, donde se pueden controlar la mayoría de las variables de infertilidad. Cinco metaanálisis han analizado el tema desde diferentes perspectivas y cada uno ha llegado a la conclusión de que los fibromas submucosos tienen un impacto negativo sobre la fecundidad. Por otra parte, el tratamiento de los miomas submucosos es beneficioso. Los fibromas intramurales también pueden tener un impacto negativo sobre la fecundidad, pero los estudios de la miomectomía no han sido publicados.<sup>4</sup>

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%<sup>5</sup>. Por otra parte, las tasas de aborto se duplicó 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%. Después de la miomectomía exitosa de los miomas submucosos, las tasas de embarazo regresan a las tasas esperadas

de edad. Además, 4 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%<sup>6</sup>.

El interés de abordar este tema es dar a conocer las nuevas modalidades de tratamiento médico en aquellas pacientes que no desean ser sometidas a tratamiento quirúrgico de manera inmediata.

## **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 preoperatorio. En la década pasada se introdujo la embolización de las arterias uterinas y la cirugía mediante ultrasonido.

Los tratamientos se pueden plantear en tres situaciones:

- Como tratamiento para mejorar los síntomas de la paciente. Por ejemplo, en pacientes perimenopáusicas o mujeres candidatas a cirugía, pero contra – indicada ésta por motivos médico
- Como terapia preoperatoria para reducir el tamaño de los miomas, mejorar la anemia y los niveles de hemoglobina. Se podrían 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

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 oral o intramuscular podrían ser usadas para hemorragia uterina disfuncional asociado a miomatosis. Sin embargo, los datos en la literatura son limitados y la reducción de volumen tumoral no ha sido confirmada. Es probable sea la consecuencia de múltiples efectos de las progestinas. Algunos de estos beneficios, tales como atrofia endometrial secundaria a su efecto en suprimir la

secreción de gonadotrofinas. Las progestinas son factores de crecimiento para los miomas. El adelgazamiento endometrial antes de cirugía histeroscópica puede ser obtenido con el uso de danazol, sin embargo los aGnRH análogos han mostrado ser más efectivos. 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. En estudios observacionales y en revisiones sistemáticas sí se demuestra una reducción en el volumen uterino y en el sangrado, así como un incremento en el hematocrito en estas pacientes. Sin embargo, el volumen tumoral no se redujo. En adición, la inserción de un IUS puede ser difícil en mujeres con miomas submucoso, y la posibilidad de expulsión del dispositivo es más frecuente, la cual está alrededor de 15,4%. 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 implantación<sup>7, 8, 9</sup>

### **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.<sup>10</sup>

### **Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos: (SERM)**

Los SERM son ligandos no esteroideos de los receptores estrogénicos con efectos agonistas o antagonistas dependiendo del tejido blanco. En contraste al tamoxifeno, el SERM 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. Tres ensayos controlados randomizados han evaluado el raloxifeno en mujeres premenopáusicas con miomas confirmados, dos de estos ensayos incluyen 215 mujeres, mostraron eficacia terapéutica del raloxifeno, pero el tercero no. Esto puede deberse a la elevación en la secreción de

estradiol observado en mujeres premenopausicas tras el tratamiento con un SERM. Por lo que se considera que su eficacia clínica es limitada. El tamoxifeno no parece ser una opción dado su efecto agonista en endometrio.<sup>11, 12, 13, 14,15</sup>

**Inhibidores de aromatasa:** La aromatasa es una enzima P450 (CYP19) que permite la transformación de andrógenos en estrógenos. Es así como los inhibidores de aromatasa tanto esteroideos (exemestane) como no esteroideos (anastrozol, letrozole) compiten con el sitio de unión a la molécula (exemestane) o con su subunidad catalítica (anastrozole, letrozole). 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 comparo el letrozole con triptorelina, lo que evidencio que el letrozole reduce el volumen del mioma en un 46% (vs. 32% en el grupo de análogos de GNRH). Sin embargo, datos no significativos muestran su impacto en sangrado uterino, aunque 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.<sup>16.17</sup>

### **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 amenorrea, La reducción del mioma se ha visto que es inversamente proporcional al número de células que son ER positivas. Los análogos de GNRH han mostrado disminuir la expresión de factores angiogenicos y mitogenicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular. In vitro inhiben la proliferación celular e inducen apoptosis. Los estudios de muestras 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

PI3. 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 subsecuentes. 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 de estos tratamientos. En pacientes con endometriosis se objetivó una pérdida ósea del 6% en 12 meses, con una recuperación del 3% tras terminar el tratamiento. El tratamiento add-back incluye progestinas, combinación de estrógenos y progestinas y raloxifeno. 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 regla y del volumen uterino. El volumen de los miomas incrementa tras la suspensión del tratamiento y el promedio de cambios a 38 semanas (25 semanas, o 6 meses, después de discontinuar el tratamiento) fue de 16,5% en el grupo tratado con leuprorelina comparado con 44,8% y 54,8% en 5 mg/día y 10 mg /día de acetato de ulipristal, respectivamente, como lo demuestra el estudio PEARL II. 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 conversiones de laparoscopias en laparotomías en las pacientes sometidas a este tratamiento, comportándose como factor estadísticamente significativo independiente. 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. 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.<sup>18, 19, 20,21,22,23</sup>

### **Moduladores de los receptores selectivos de progesterona: (SPRM)**

Como ya hemos comentado previamente, la progesterona se ha demostrado como capaz de estimular el crecimiento de los miomas. Por ello, se planteó la posibilidad de utilizar los antiprogestagenos y los moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM). 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 mixta dependiendo del contexto celular y molecular. Los resultados de pequeños estudios controlados con SPRM (asoprisnil, mifepristona, telapristona, acetato de ulipristal) sugirieron que estos agentes podían resultar adecuados para el tratamiento de los miomas.

Las células de miomas cultivadas in vitro tratadas con SPRM como acetato de ulipristal, acetato de telapristona, o asoprisnil mostraron un decremento en la proliferación celular así como una inducción de vías de apoptosis. 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 regulación al alza de la actividad de las metaloproteinasas. Recientemente Engman et al. Sugieren que la sobreexpresión de la enzima glutatión -S transferasa mu 1 está asociada con una respuesta significativa al tratamiento. Un número de ensayos clínicos ha investigado la eficacia y seguridad de SPRM como tratamiento de los miomas, mostrando que la mifepristona, el acetato de ulipristal son tan efectivos en reducir los miomas como el volumen uterino. El volumen de los miomas se redujo en 17 a 57% y el volumen uterino en 9 a 53% tras el manejo con SPRM comparado con placebo. En contraste a los análogos de GNRH, los SPRM controlan el volumen uterino por un periodo prolongado de más de 6 meses después de discontinuar el tratamiento. Los SPRM 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 leuprorelina. La mayoría de las mujeres tratadas con acetato de ulipristal, asoprisnil, o mifepristona experimentaron amenorrea durante todo el tratamiento. De manera importante el control de sangrado después de tratamiento con un SPRM no está asociado con signos de hipoestrogenismo y los niveles de estradiol se mantienen en 60 pg/ ml. 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 SPRM han reportado una mejoría en la calidad de vida en sujetos tratados con acetato de ulipristal, asoprisnil o mifepristona. El acetato de ulipristal administrado por 3 meses al día a dosis de 5 mg es actualmente usado en la práctica clínica para tratar los miomas en el periodo preoperatorio en mujeres elegibles para tratamiento quirúrgico. Los datos de estudio PEARL III demostró mejoría en la extensión del tratamiento por un segundo ciclo de 3 meses en Europa. 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 acetato de ulipristal 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 mostro 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 fueron amenorreicas después del primer curso y 93 a 94% de ellas tuvieron spotting o no tuvieron sangrado durante todos los cursos subsecuentes. La reducción del volumen 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 IV 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 SPRM, son bien conocidos los efectos de mifepristona generando una imagen ecográfica similar a la hiperplasia y con resultados anatomopatológicos que corroboraban este diagnóstico. Debido al efecto antagonista en el endometrio, también el acetato de ulipristal mostraba imágenes tanto ecográficas como anatomopatológicas similares a la hiperplasia. 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 para los cambios asociados a SPRM, 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 SPRM 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 paciente 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

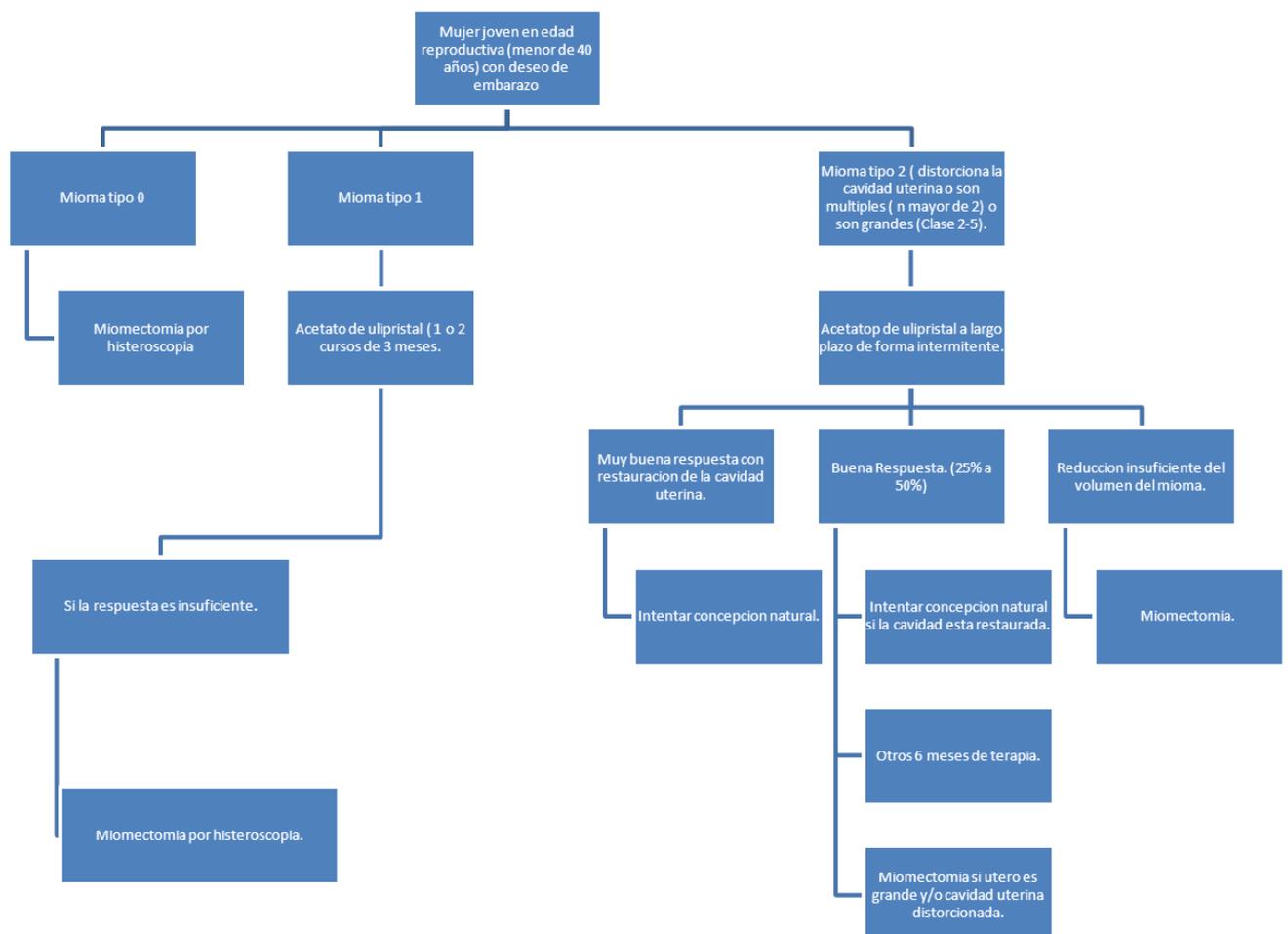
embarazo posterior a tratamiento médico de leiomiomas con acetato de ulipristal demostrando que la terapia para manejo de mioma es efectiva en termino de resultado reproductivo.<sup>24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44</sup>

### **Otras opciones terapéuticas:**

Un número importante de potenciales opciones terapéuticas están actualmente en fase II. Estudios adicionales son necesarios en mujeres con miomas, particularmente aquellas que desean concebir. La terapia herbal está siendo investigada en ensayos clínicos de fase II. Por ejemplo, la epigalocatequina, encontrada en el té verde, ha mostrado inhibir la proliferación del 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). 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. En adición, el impacto de los análogos de la GNRH usado para el tratamiento de los miomas puede ser revertido por la suplementación de vitamina D. 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 B, ha mostrado control de la proliferación celular de los miomas. La rosiglitazona y la ciglitazona también han sido evaluados in vitro y muestran reducción de la proliferación tisular.<sup>45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52,53</sup>

### **CONCLUSIONES:**

SPRMs parecen ser la mejor terapia para las mujeres con sintomáticas con miomas que prefieren no someterse a cirugía, especialmente cuando se administra después de 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, SPRM 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.



### 3. BIBLIOGRAFIA:

1. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*. 2007;87(4):725-36.
2. Cramer DW, Epidemiology. Of myomas. *Sem reproduction endocrinology*.1992.
3. 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: 100-7.
4. 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: 967-73.
5. Eltoukhi HM, Modi MN, Weston M, Armstrong AY, Stewart EA. The health disparities of uterine fibroid tumors for African American women: a public health issue. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 194- 9.
6. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(3):211.e1-211.e9.
7. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000547.
8. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:307–31.
9. Sangkomkham US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD008994.
10. Su, Y. et al. (2012) Contraceptives with novel benefits. *Expert Opin. Investig. Drugs* 21, 83–90.
11. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, Falbo A, Tolino A, Lombardi G, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of raloxifene on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005;84:154–61.
12. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, Tauchmanova L, Zupi E, Panici PL, et al. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod* 2002;17:3213.
13. Palomba S, Zullo F, Orio F Jr, Lombardi G. Does raloxifene inhibit the growth of uterine fibroids? *Fertil Steril* 2004;81:1719–20. author reply 1720–1.
14. Liu J, Matsuo H, Xu Q, Chen W, Wang J, Maruo T. Concentration-dependent effects of a selective estrogen receptor modulator raloxifene on proliferation and apoptosis in human uterine leiomyoma cells cultured in vitro. *Hum Reprod* 2007;22:1253–9.
15. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer:

- an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381:1827–34. 7.
16. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD009505.
  17. Hilario SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat EC. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients. *Fertil Steril* 2009;91:240–3.
  18. Chegini N, Kornberg L. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy alters signal transduction pathways involving mitogen-activated protein and focal adhesion kinases in leiomyoma. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10:21–6.
  19. di Lieto A, de Falco M, Pollio F, Mansueto G, Salvatore G, Somma P, et al. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:123–8.
  20. 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;48:133–7.
  21. 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;146:1074–96.
  22. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristalacetate versus leuprolideacetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421–32.
  23. Kamath MS et al. Use of GnRH analogues pre-operatively for hysteroscopic resection of submucous fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Jun;177:11–8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.009. Epub 2014 Mar 15.
  24. Chegini N, Kornberg L. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy alters signal transduction pathways involving mitogen-activated protein and focal adhesion kinases in leiomyoma. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10:21–6.
  25. 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;48:133–7.
  26. 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;146:1074–96.
  27. 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;11:293–307.
  28. Sasaki H, Ohara N, Xu Q, Wang J, DeManno DA, Chwalisz K, et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil activates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated signaling pathway in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:616–23.
  29. Wilkens J, Chwalisz K, Han C, Walker J, Cameron IT, Ingamells S, 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;93:4664–71.

30. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1129–36.
31. 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;146:215–8.
32. 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;108:1381–7.
33. Feng C, Meldrum S, Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;109:121–4.24
34. FDA Background document for meeting of advisory committee for reproductive health drugs. Jun 17, 2010. NDA 22-474 Ulipristal Acetate (Proposed trade name Ella). HRA Pharma. December 15, 2010.
35. 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;108:1381.
36. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12:227.
37. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol*. 2008;21:591-827.
38. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol*. 2008;21:591-8.
39. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21:318-24.
40. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:409-20.
41. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421-32.
42. Donnez et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015 Feb;103(2):519-27.
43. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014;101:1565–73.e1–18.
44. Mathieu Luyckx, First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2014 Nov ; Vol. 102 No. 5.
45. Piaffons A, Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1374–8.
46. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 2013;24:447–53.

47. Halder SK, Goodwin JS, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces TGF-beta3-induced fibrosis-related gene expression in human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E754–62.
48. 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;89:150.
49. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. Vitamin D3 inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human uterine fibroid cells. *Hum Reprod* 2013;28:2407–16.
50. Blauer M, Rovio PH, Ylikomi T, Heinonen PK. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil Steril* 2009;91:1919–25.
51. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biol Reprod* 2012;86:116.
52. Scharla SH, Minne HW, Waibel-Treber S, Schaible A, Lempert UG, Wuster C, et al. Bone mass reduction after estrogen deprivation by longacting gonadotropin-releasing hormone agonists and its relation to pretreatment serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1055–61.
53. Waibel-Treber S, Minne HW, Scharla SH, Bremen T, Ziegler R, Leyendecker G. Reversible bone loss in women treated with GnRH agonists for endometriosis and uterine leiomyoma. *Hum Reprod* 1989;4:384–8.