

Czy będziemy rzadziej operować mięśniaki macicy?

Will uterine fibroids be operated less frequently?

Grzegorz Jakiel, Aneta Stabuszewska-Józwiak, Magdalena Czeakańska-Rawska, Wojciech Rawski, Arkadiusz Baran, Małgorzata Bińkowska

I Klinika Płodnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2013; 4: 328–332

Streszczenie

Mięśniaki macicy są jedną z najczęściej występujących chorób żeńskiego narządu płciowego. Mogą powodować nieprawidłowe i obfite krwawienia z dróg rodnych oraz ból w okolicy miednicy mniejszej. Dolegliwości te są główną przyczyną konsultacji ginekologicznych. Możliwości farmakologicznego leczenia mięśniaków macicy są ograniczone. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań oceniono skuteczność leczenia objawów mięśniaków macicy przy zastosowaniu: progestagenów, systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel, leków antyfibrynolitycznych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), analogów gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) oraz selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (*selective progesterone receptor modulators* – SPRM). Na rynku dostępnych jest niewiele leków, które mają zarejestrowane wskazanie terapeutyczne w leczeniu objawów mięśniaków macicy. Należą do nich analogi GnRH oraz od niedawna octan uliprystalu (SPRM). Leczenie analogami GnRH stanowiące alternatywę dla leczenia zabiegowego okazało się niezadowolające. Okres terapii nie może być dłuższy niż 6 miesięcy z powodu gwałtownej demineralizacji kości związanej ze zmniejszeniem stężenia estrogenów. Po odstawieniu analogów GnRH dochodzi do ponownego wzrostu mięśniaków, niemal do rozmiarów zbliżonych sprzed okresu leczenia, oraz do nawrotu objawów u większości kobiet.

Octan uliprystalu może okazać się realną alternatywą terapeutyczną dla trudnych technicznie zabiegów miomektomii laparoskopowej czy embolizacji tętnic macicznych. Ważnym wyróżnikiem tego leku jest utrzymujący się efekt terapeutyczny oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują, że po zakończeniu leczenia u około połowy pacjentek odstąpiono od zabiegu chirurgicznego. U pacjentek w okresie obserwacji klinicznej po zaprzestaniu leczenia octanem uliprystalu utrzymała się poprawa w zakresie kontroli krwawienia, odczuwanego bólu i jakości życia.

Miomektomia jest wskazana tylko w przypadku objawowych mięśniaków macicy, w zależności od ich wielkości i liczby. Może być wykonana endoskopowo lub na drodze laparotomii. Zakres i metoda leczenia powinny uwzględnić nie tylko obecność objawów klinicznych, ale także oczekiwania kobiet pragnących zachować płodność i poczucie kobiecości, które subiektywnie wiąże się z faktem posiadania macicy.

Słowa kluczowe: mięśniaki macicy, leczenie, octan uliprystalu.

Summary

Uterine fibroids are one of the most common pathologies of the female reproductive system, which may cause abnormal, heavy bleeding and pelvic pain. These ailments often prompt women to consult their gynecologists. Pharmacotherapeutic options in uterine fibroids are limited. The studies conducted so far have assessed the efficacy of progestogens, levonorgestrel-releasing intrauterine systems, antifibrinolytic agents, non-steroid anti-inflammatory drugs, GnRH analogues and Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs) in the treatment of fibroid symptoms. Few agents available on the market have been approved for symptomatic treatment of uterine fibroids; these include GnRH analogues and, recently, ulipristal acetate (SPRM). The treatment with GnRH analogues as a alternative to surgery, proved unsatisfactory. Treatment duration cannot exceed 6 months due to rapid demineralization of bones associated with decreased estrogen levels. Once GnRH ana-

Adres do korespondencji:

Grzegorz Jakiel, I Klinika Płodnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, tel. +48 22 628 72 71

logues are discontinued, fibroids start growing again, almost reaching their baseline size, while most women experience the recurrence of symptoms.

Ulipristal acetate may prove a true therapeutic alternative to such technically complicated procedures as laparoscopic myomectomy or uterine artery embolization. The sustainable therapeutic effect and favorable safety profile are important characteristics of ulipristal acetate distinguishing it from other drugs. The results of studies conducted to date demonstrate that after treatment termination, surgery has been abandoned in about half of patients. Follow-up of patients who discontinued ulipristal acetate showed sustained improvement in bleeding control, pain and quality of life.

Myomectomy is only indicated in symptomatic uterine fibroids, depending on their size and number; it may be an endoscopic procedure or it may require laparotomy. The choice of treatment method and scope of therapy should take into account not only clinical symptoms but also expectations of women who wish to maintain their fertility and femininity, which is related to the fact of having their uterus intact.

Key words: leiomyoma, treatment, ulipristal acetate.

Mięśniaki macicy są jedną z najczęściej występujących chorób żeńskiego narządu płciowego i występują u 5,4–77% kobiet – w zależności od wieku. Nie bez znaczenia pozostaje tu zastosowana metoda diagnostyczna, która w znacznym stopniu wpływa na wykrywalność mięśniaków [1]. Objawy mięśniaków obejmują: nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, najczęściej w postaci obfitych lub częstych krwawień miesięczkowych, ból w okolicy miednicy mniejszej oraz ucisk na pęcherz moczowy [2], co w znacznym stopniu ogranicza jakość życia prawie połowy populacji kobiet.

Różnorodność objawów klinicznych i duża częstość występowania mięśniaków powodują, że są one częstą przyczyną konsultacji ginekologicznych i najczęstszym wskazaniem do zabiegu chirurgicznego w ginekologii.

Podstawowym sposobem leczenia mięśniaków macicy jest usunięcie narządu w całości lub nadszyjkowe usunięcie mięśniakowatego trzonu. Takie rozwiązanie jest możliwe do zaproponowania po zakończonej prokreacji. Do niedawna operację tę łączono z obustronnym usunięciem jajników i traktowano jako czynną profilaktykę raka jajnika. Badania Parker i wsp. opublikowane w 2009 r. wskazują jednak na niekorzystny klinicznie bilans takiego postępowania określony dodatkowymi (271/100 tys.) przypadkami zgonów kobiet, którym usunięto jajniki [3]. Te i inne badania przyczyniły się do radykalnego zmniejszenia liczby operacji usuwania jajników z przyczyn „profilaktycznych” w przypadku nieonkologicznej histerektomii. Poza statystycznie zwiększoną śmiertelnością obniżyła się również jakość życia, na co szczególną uwagę zwróciły pacjentki, którym usunięto jajniki. Usunięcie macicy z pozostawieniem jajników nie wpływa na stan estrogenizacji, ale dla wielu kobiet oznacza okaleczenie, które niekorzystnie wpływa na ich poczucie kobiecości czy też ogólne samopoczucie. Dlatego pacjentki coraz częściej nie wyrażają zgody na tak zaplanowane leczenie.

Alternatywnym sposobem leczenia operacyjnego jest chirurgiczna miomektomia. Technika ta pozwala zachować macicę, a w konsekwencji daje możliwość zajścia w ciążę i pozwala na zachowanie krwawień miesięczkowych. Obecnie miomektomia stanowi jedynie

ok. 10% wszystkich operacji związanych z leczeniem mięśniaków. Dzieje się tak dlatego, że jest to operacja o wiele trudniejsza i obarczona (niezależnie od zastosowanej techniki operacyjnej) kilkakrotnie większą liczbą powikłań wynikających ze znacznie większej powierzchni gojenia mięśnia macicy, braku możliwości bezpośredniej hemostazy (zamknięcie dużych pni naczyniowych) oraz zaburzeń kurczliwości macicy [4]. Wyłuszczenie mięśniaków jest wykonywane coraz częściej techniką endoskopową. Wiąże się to z mniejszą utratą krwi, krótszym czasem hospitalizacji oraz mniejszą liczbą zrostów pooperacyjnych [5]. Ryzyko pęknięcia mięśnia macicy podczas ciąży po laparoskopowej miomektomii jest mniejsze niż 1%, jednak sam zabieg wymaga nowoczesnego sprzętu i wysokich umiejętności operatora. Laparoskopowa miomektomia rekomendowana jest w przypadku obecności mięśniaków śródściennych lub podsurowicówkowych o średnicy mniejszej niż 8 cm. Ze względu na wzrost liczby powikłań w przypadku mięśniaka większego niż 9 cm należy rozważyć laparotomię. Kluczowe znaczenie dla powodzenia operacji ma doświadczenie operatora i wyszkolenie całego zespołu.

Podjęcie decyzji odnośnie do zakresu i techniki zabiegu chirurgicznego, należy uwzględnić oczekiwania kobiet. Część pacjentek pragnie zachować płodność (kiedy plany prokreacyjne nie zostały jeszcze przez nie zrealizowane), podczas gdy inne oczekują zachowania macicy jako narządu kulturowo symbolizującego kobiecość, którego usunięcie może wywołać poczucie niepełnej wartości, a w konsekwencji obniżenie jakości życia.

Podstawowymi wskazaniami do leczenia mięśniaków macicy podawanym przez piśmiennictwo są wywołane przez nie objawy kliniczne. Jednak w rzeczywistości nadal głównym zaleceniem do przeprowadzenia operacji mięśniaków macicy pozostaje fakt, że zostały one rozpoznane! W dostępnych publikacjach naukowych nie ma jednoznacznych wskazań do leczenia bezobjawowych mięśniaków ani też granicznej wielkości mięśniaka, która określałaby konieczność interwencji chirurgicznej. Jednym ze wskazań do interwencji mimo braku objawów mięśniaków jest zwiększenie ich objętości. Szybki wzrost może z jednej strony świadczyć

o złośliwym charakterze guza (mięsak a nie mięśniak), a z drugiej strony ryzyko leczenia operacyjnego znacznie wzrasta w przypadku mięśniaków o średnicy większej niż 10 cm. W powszechnej opinii z tych właśnie względów konieczne jest regularne monitorowanie bezobjawowych mięśniaków [1]. Bezdyskusyjna pozostaje generalna zasada, że celem postępowania terapeutycznego w przypadku mięśniaków powinno być opanowanie ich objawów klinicznych!

Podsumowując obecną praktykę kliniczną, należy stwierdzić, że aktualnie można zaproponować chorej „okaleczającą” metodę, jaką jest usunięcie macicy, ostatnio budzącą wiele wątpliwości wśród pacjentek, lub trudną, wymagającą wysokich kwalifikacji zespołu operacyjnego, dość krwawą i obciążoną powikłaniami miomektomię. Taka sytuacja stwarza coraz większą przeszczerń dla nieoperacyjnych metod leczenia mięśniaków.

Obecnie dostępnych jest kilka opcji terapeutycznych zarówno farmakologicznych, jak nefarmakologicznych mających na celu zmniejszenie objętości mięśniaka i zniesienia jego objawów.

Do metod nefarmakologicznych zalicza się przede wszystkim embolizację tętnic macicznych – zabieg wykonywany w USA i Europie. Metoda polega na selektywnym zamknięciu tętnic macicznych poprzez podanie przez tętnicę udową materiału zamykającego ich światło. Nie ma wystarczających danych klinicznych, aby określić liczbę i wielkość mięśniaków, które mogą zostać poddane embolizacji. Embolizacja tętnic macicznych daje skuteczne, lecz krótkotrwałe zniesienie obfitych krwawień miesięczkowych oraz objawów uciskowych. W dłuższym przedziale czasowym skuteczność leczenia nieprawidłowych krwawień obniża się do ok. 75%, a zmniejszenie objętości mięśniaka macicy po 6 miesiącach waha się od 30% do 60%. Powikłania po zabiegu embolizacji występują u ok. 3% pacjentek. Ryzyko wykonania histerektomii z powodu nieskutecznej embolizacji lub nawrotu nieprawidłowych/obfitych krwawień wynosi 13–28% w czasie 5 lat od wykonanego zabiegu. Wydaje się, że embolizacja tętnic macicznych jest metodą leczenia objawowych mięśniaków adresowaną do kobiet, które nie planują prokreacji lub już ją zakończyły. Należy podkreślić fakt występowania większej liczby ciąż oraz porodów po wykonanej miomektomii w porównaniu z zabiegiem embolizacji tętnic macicznych. Natomiast nie zaobserwowano różnic w ocenie jakości życia u kobiet po embolizacji tętnic macicznych i pacjentek po klasycznej miomektomii drogą laparotomii po 12 i 24 miesiącach oraz po 5 latach po zakończeniu leczenia.

Obok leczenia chirurgicznego i embolizacji tętnic macicznych coraz częściej podkreśla się znaczenie farmakoterapii opartej na stymulacji receptorów progesteronu.

Prace dotyczące dystrybucji receptorów steroidowych w macicy wykazały większą koncentrację receptorów dla estrogenów i progesteronu w tkance mięśniaków

niż w otaczającym endometrium [6–8]. Uważa się, że progesteron może mieć dwojaki wpływ na mięśniaki za pośrednictwem lokalnych czynników wzrostu. Z jednej strony stymuluje wzrost i przeżywalność komórek mięśniaka poprzez podniesienie ekspresji nabłonkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor* – EGF) i białka Bcl-2 oraz obniżenie ekspresji czynnika martwicy nowotworu alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF- α) w tych komórkach, z drugiej strony blokuje wzrost komórek mięśniaka poprzez obniżenie ekspresji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor* – IGF-1) w hodowlach linii komórkowych mięśniaka. Nabłonkowy czynnik wzrostu i IGF-1 są czynnikami wzrostu w tych hodowlach, a TNF- α i Bcl-2 są czynnikami stymulującymi apoptozę [9]. Selektywne modulatory receptora progesteronowego (*selective progesterone receptor modulators* – SPRM) pozwalają wykorzystać jedno z tych oddziaływań do uzyskania korzystnych efektów klinicznych. W warunkach laboratoryjnych uzyskano kilka związków chemicznych mających zdolność modulowania receptora progesteronowego, a niektóre z nich skierowano do badań klinicznych.

W ostatnich latach przeprowadzono badania kliniczne dotyczące zastosowania: mifepristonu, telepristonu, azoprisnilu, CP 8947 oraz octanu uliprystalu.

Istnieje kilka możliwych mechanizmów działania modulatorów receptora progesteronowego.

Uliprystal „reguluje w dół” (*downregulation*) ekspresję czynników wzrostu angiogenezy, takich jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) i jego receptorów, co skutkuje supresją neowaskularyzacji i proliferacji komórek [10]. Ponadto zwiększa ekspresję metaloproteinaz (*matrix metalloproteinases* – MMPs) oraz zmniejsza ekspresję inhibitora tkankowego metaloproteinaz (*tissue inhibitors of metalloproteinases* – TIMPs) i kolagenu w komórkach mięśniaków. Działanie to zaburza strukturę mięśniaka poprzez zmniejszenie odkładania kolagenu [11].

Uliprystal i azoprisnil hamują proliferację komórek mięśniaka oraz indukują apoptozę poprzez „regulację w górę” (*upregulation*) kaspazy 3 oraz „regulację w dół” Bcl-2. Modulują również wskaźnik izoform receptorów progesteronowych PR-A i PR-B w komórkach mięśniaka [12] oraz zmniejszają ich żywotność poprzez tłumienie ekspresji czynników wzrostu, angiogenezy i ich receptorów. Ponadto indukują apoptozę, aktywując czynnik martwicy mitochondriów oraz TNF. Oba związki hamują syntezę kolagenu typu I i III w komórkach mięśniaka jednocześnie, nie wywierając wpływu na jego syntezę w prawidłowych komórkach miometrium.

CP 8947 hamuje proliferację komórek mięśniaka oraz zmniejsza produkcję macierzy zewnątrzkomórkowej (*extracellular matrix* – ECM), nie zaburzając proliferacji komórek miometrium.

Mifepriston i azoprisnil zmniejszają przepływ krwi w tętnicach macicznych.

Mifepriston i uliprystal przyjmowane w sposób ciągły hamują owulację.

Spośród omawianych powyżej związków tylko octan uliprystalu pomyślnie przeszedł procedurę rejestracyjną i w 2012 r. został dopuszczony do stosowania we wskazanym leczeniu objawów mięśniaków macicy.

W 2012 r. Donnez i wsp. opublikowali w „The New England Journal of Medicine” wyniki badania PEARL I i PEARL II. Były to badania wielośrodkowe, z randomizacją z podwójną ślepą próbą. Włączono do nich pacjentki, u których występowały bardzo obfite miesiączki związane z mięśniakami macicy. Wymogiem stawianym pacjentkom włączanym do badania PEARL I była towarzysząca niedokrwistość (Hb < 10,2 g/dl).

W badaniu PEARL I badaną populację podzielono na trzy grupy w zależności od podawanego leku: octanu uliprystalu 5 mg ($n = 95$), octanu uliprystalu 10 mg ($n = 98$) oraz placebo ($n = 48$). W badaniu PEARL II badaną populację podzielono na trzy grupy w zależności od podawanego leku: octanu uliprystalu 5 mg ($n = 97$), octanu uliprystalu 10 mg ($n = 103$) oraz analogu gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) – octanu leuprolidu w dawce 3,75 mg/miesiąc ($n = 101$). W badaniu PEARL I wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie żelazo w dawce 80 mg poza badanym lekiem. W obu badaniach leczenie pacjentek trwało 13 tygodni. W badaniu PEARL II obserwacja po zaprzestaniu leczenia była kontynuowana w 17., 26. i 38. tygodniu.

W badaniu PEARL I obserwowano statystycznie znaczącą różnicę w redukcji utraty krwi miesięczkowej na korzyść pacjentek leczonych octanem uliprystalu w porównaniu z grupą, w której podawano placebo. Zahamowanie krwawienia z macicy stwierdzono u 91% pacjentek przyjmujących octan uliprystalu w dawce 5 mg, u 92% leczonych octanem uliprystalu w dawce 10 mg zaś w grupie placebo jedynie u 19% badanych. Mediana zmian objętości mięśniaków po 13 tygodniach leczenia wynosiła odpowiednio: –21%, –12%, natomiast w grupie przyjmującej placebo +3%.

W badaniu PEARL II redukcja utraty krwi miesięczkowej u pacjentek leczonych octanem uliprystalu była porównywalna z wynikami leczenia analogiem GnRH. Zahamowanie krwawienia z macicy stwierdzono u 90% pacjentek leczonych octanem uliprystalu w dawce 5 mg, u 98% otrzymujących octan uliprystalu w dawce 10 mg oraz u 89% pacjentek leczonych analogiem GnRH. U większości pacjentek leczonych octanem uliprystalu krwawienie ustało już w ciągu 7 dni, a w grupie pacjentek leczonych analogiem GnRH – w ciągu 21 dni. Mediana zmian objętości mięśniaków w 13. tygodniu leczenia wynosiła odpowiednio: –36% w grupie pacjentek przyjmujących 5 mg octanu uliprystalu, –42% w grupie pacjentek przyjmujących octan uliprystalu w dawce 10 mg, –53% w grupie pacjentek przyjmujących octan leuprolidu w dawce 3,75 mg. Po zakończeniu leczenia u ok. połowy pacjentek odstąpiono od zabiegu

Tab. I. Mediana zmian objętości mięśniaków u pacjentek, których nie poddano zabiegowi chirurgicznemu

Tydzień leczenia	Octan uliprystalu 5 mg ($n = 45$)	Octan uliprystalu 10 mg ($n = 46$)	Octan leuprolidu ($n = 44$)
13.	–45,5%	–62,5%	–55,7%
16.	–50,6%	–61,6%	–42,4%
26.	–50,0%	–56,7%	–43,3%
38.	–44,8%	–54,8%	–16,5%

chirurgicznego. Pacjentki te poddawano ocenie w ciągu kolejnych 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia. W tym okresie utrzymywała się poprawa w zakresie kontroli krwawienia, odczuwanego bólu i jakości życia. Mediana zmian objętości mięśniaków u pacjentek, których nie poddano zabiegowi chirurgicznemu, została przedstawiona w tabeli I.

Redukcja objętości mięśniaka generalnie została utrzymana przez 6 miesięcy od zakończenia terapii w grupie pacjentek leczonych octanem uliprystalu. Natomiast po odstawieniu octanu leuprolidu doszło do ponownego wzrostu mięśniaków, do rozmiarów zbliżonych do okresu sprzed leczenia. Octan uliprystalu wywiera bezpośrednie działanie na mięśniaki, powodując redukcję ich wielkości na drodze hamowania proliferacji komórek i indukcji apoptozy.

Ponadto octan uliprystalu w porównaniu z octanem leuprolidu rzadziej powodował występowanie objawów menopauzalnych (uderzeń gorąca od umiarkowanych do ciężkich, wyższego wskaźnika resorpcji kości), będących następstwem hipostrogenizmu. Stężenie estradiolu (mediana) we krwi w 13. tygodniu leczenia wynosiło: w grupie otrzymującej octan uliprystalu w dawce 5 mg 64,0 pg/ml, w grupie otrzymującej octan uliprystalu w dawce 10 mg – 60,5 pg/ml i w grupie leczonej GnRH – 25,0 pg/ml.

Podsumowując, należy podkreślić fakt, że sama obecność mięśniaków nie upoważnia do podjęcia decyzji o zabiegu chirurgicznym. Zakres i forma leczenia powinny uwzględnić nie tylko obecność objawów klinicznych, ale i oczekiwania kobiet, które pragną zachowania płodności, ale też poczucia kobiecości, subiektywnie wiążąc je z faktem posiadania macicy. Podawanie SMRP wymaga zmiany podejścia kadry medycznej, przekonania, że należy łagodzić lub eliminować objawy mięśniaków, nie dążąc w każdym przypadku do ich pełnej eliminacji. Takie myślenie pozwoli uniknąć niekoniciecznych operacji, a chorym zapewni poprawę jakości życia.

Wnioski

1. Operacje usunięcia macicy z powodu mięśniaków bezobjawowych powinny być podejmowane jedynie w przypadku obserwowanego szybkiego wzrostu guzów.

2. W przypadku objawowych mięśniaków należy przede wszystkim dążyć do zniesienia objawów na drodze najmniej dolegliwej dla chorej, a ewentualny zabieg powinien być możliwie mało uszkadzający – także w sferze emocjonalnej.
3. Leczenie farmakologiczne przy zastosowaniu SPRM może być dobrą alternatywą dla trudnych technicznie zabiegów miomektomii laparoskopowej czy embolizacji tętnic macicznych.

Piśmiennictwo

1. Kolmorgen K. [Laparoscopic myomectomy]. *Zentralbl Gynakol* 1995; 117: 659-62.
2. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165: 156-64.
3. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1027-37.
4. Lumsden MA. Embolization versus myomectomy versus hysterectomy: which is best, when? *Hum Reprod* 2002; 17: 253-9.
5. Sinha R, Hegde A, Mahajan C, et al. Laparoscopic myomectomy: do size, number, and location of the myomas form limiting factors for laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 292-300.
6. Carpenter TT, Walker WJ. Pregnancy following uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: a series of 26 completed pregnancies. *BJOG* 2005; 112: 321-5.
7. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421-32.
8. Parsanezhad ME, Namavar Jahromi B, Parsanezhad M. Medical Management of Uterine Fibroids. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012; 1: 81-8.
9. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409-20.
10. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 318-24.
11. Xu Q, Ohara N, Liu J, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod* 2008; 14: 181-91.
12. Yoshida S, Ohara N, Xu Q, et al. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 260-73.
13. Dębski R, Kotarski J, Paszkowski T i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy. *Ginekol Pol* 2012; 83: 555-7.
14. Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A. Wytyczne dotyczące leczenia mięśniaków macicy opracowane zgodnie z zasadami EBM. Walicki P (tłum.). *Medycyna Praktyczna Ginekologia i Położnictwo* 2001; 6: 7-32.