

Ανασκόπηση

Συντηρητική αντιμετώπιση των λειομυωμάτων της μήτρας

Μ. Ζαφράκας
Θ. Αγοραστός
Ι. Μπόντης

Περίληψη

Τα λειομυώματα της μήτρας αποτελούν σύνηθες εύρημα κατά τη διερεύνηση της υπογονιμότητας, του πυελικού άλγους και των αιμορραγιών της μήτρας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των λειομυωμάτων περιλαμβάνει τη χειρουργική θεραπεία, τις συντηρητικές επεμβατικές μεθόδους και τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή, η οποία έχει αναπτυχθεί ιδιαίτερα κατά τα τελευταία χρόνια. Στις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ή βρίσκονται στο στάδιο κλινικής αξιολόγησης για εφαρμογή επί των λειομυωμάτων περιλαμβάνονται κυρίως ουσίες με ενδοκρινικό μηχανισμό δράσης: οι GnRH-αγωνιστές και οι GnRH-ανταγωνιστές, οι εκλεκτικοί τροποποιητές του οιστρογονικού υποδοχέα (SERMs) με κύριο εκπρόσωπο τη ραλοξιφαίνη, οι εκλεκτικοί τροποποιητές του προγεστερονικού υποδοχέα (SPRMs) με κύριο εκπρόσωπο τη μιφεπριστόνη, η νταναζόλη, η γεστρινόνη, η λεβονογεστρέλη και οι αναστολείς της αρωματάσης. Η χρήση μιας σειράς μη-ορμονικών δραστικών ουσιών βρίσκεται, επίσης, υπό μελέτη. Επί του παρόντος δεν υπάρχει πανάκεια και έτσι η θεραπευτική αντιμετώπιση των λειομυωμάτων θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα συμπτώματα και τα σημεία, την ηλικία της ασθενούς και την επιθυμία της για διατήρηση της μήτρας.

Όροι ευρετηρίου: *Λειομυώματα μήτρας, συντηρητική αντιμετώπιση, GnRH-αγωνιστές, GnRH-ανταγωνιστές, SERMs, SPRMs.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λειομυώματα της μήτρας είναι πάρα πολύ συχνά. Υπολογίζεται ότι οι περισσότερες γυναίκες στο τέλος της 5ης δεκαετίας της ζωής τους εμφανίζουν λειομυώματα. Σε μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι λειομυώματα ανευρίσκονται υπερηχογραφικώς στο 70% περίπου των λευκών («κανκάσιων») και στο 80% των μαύρων γυναικών.^(1,2) Είναι ξεκάθαρο βέβαια, ότι οι γυναίκες αυτές είναι στην πλειονότητά τους ασυμπτωματικές και τα λειομυώματα αποτελούν τυχαίο συνοδό εύρημα κατά τη διερεύνηση της υπογονιμότητας, του πυελικού άλγους και των αιμορραγιών.

Στη σημερινή εποχή αναπτύσσονται νέες θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση των λειομυωμάτων, τόσο συντηρητικές όσο και επεμβατικές. Ωστόσο, πολλές από αυτές δεν έχουν ακόμη εδραιωθεί και η κάθε μέθοδος έχει ειδικές ενδείξεις και κατά συνέπεια δεν είναι εφαρμόσιμη σε όλες τις περιπτώσεις.⁽¹⁾ Επιπρόσθετα, υπάρχει διχογνωμία ως προς το συνολικό

Αλληλογραφία:
 Μ. Ζαφράκας
 Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική
 Α.Π.Θ.
 Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου
 Περιφερειακή Οδός Θεσσαλονίκης,
 Ν. Ευκαρπία
 564 03 Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310 693131
 E-mail: mzafrakas@gmail.com
 Κατατέθηκε: 25/01/2006
 Εγκρίθηκε: 30/03/2006

κόστος των υπηρεσιών υγείας από την εφαρμογή τους. Ορισμένοι πιστεύουν ότι πολλές από τις νεότερες μεθόδους ουσιαστικά αυξάνουν άσκοπα το κόστος υπηρεσιών υγείας και καθυστερούν τον χρόνο πραγματοποίησης της τελικά αναπόφευκτης οριστικής χειρουργικής θεραπείας με ινομυωματεκτομία ή υστερεκτομία, ενώ άλλοι υπογραμμίζουν ότι ακόμη δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τη σχέση κόστους-αποτελέσματος και ότι είναι απαραίτητη η περαιτέρω μελέτη του θέματος.^(1,3) Έτσι, η αντιμετώπιση των λειομυωμάτων της μήτρας θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη συμπτωματολογία, τον αριθμό, το μέγεθος και την εντόπισή τους και την επιθυμία της ασθενούς για διατήρηση της μήτρας.⁽¹⁾ Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται οι συντηρητικές μέθοδοι αντιμετώπισης των λειομυωμάτων της μήτρας, τόσο οι ήδη εδραιωμένες όσο και οι ευρισκόμενες υπό κλινική αξιολόγηση. Σε μεγαλύτερη έκταση παρουσιάζονται οι φαρμακευτικές μέθοδοι, ενώ γίνεται σύντομη αναφορά και σε ορισμένες ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους, αφού και αυτές είναι «συντηρητικές» με την ευρεία έννοια του όρου και άρρηκτα συνδεδεμένες με την κατεξοχήν συντηρητική, φαρμακευτική αντιμετώπιση.

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΕΙΟΜΥΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Τα τελευταία χρόνια, η χειρουργική αντιμετώπιση των λειομυωμάτων της μήτρας πέρασε από την εποχή της υστερεκτομής ή της χειρουργικής εξαίρεσής τους μετά από ευρεία τομή στο κοιλιακό τοίχωμα, στη σύγχρονη εποχή της μινι-λαπαροτομίας και της ενδοσκοπικής προσέγγισης με την επεμβατική λαπαροσκόπηση και υστεροσκόπηση. Εκτός από τις εδραιωμένες χειρουργικές μεθόδους αφαίρεσης των λειομυωμάτων, οι οποίες παρουσιάζονται εκτενώς σε άλλα άρθρα του ανά χειρουργείο, τα τελευταία χρόνια βρίσκονται υπό αξιολόγηση και άλλες ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι.

Η επέμβαση που διεθνώς χαρακτηρίστηκε ως «μυόλυση» (“myolysis”), περιλαμβάνει τη λύση των λειομυωμάτων με τη χρήση laser, ηλεκτρικής ενέργειας ραδιοσυχνότητας ή κρυοθεραπείας. Όλες οι μέθοδοι περιλαμβάνουν την τοποθέτηση ενός ηλεκτροδίου ή καθετήρα στο εσωτερικό των λειομυωμάτων για τη χορήγηση ενέργειας από την αντίστοιχη πηγή, με τη βοήθεια είτε της λαπαροσκόπησης είτε της υστεροσκόπησης.^(1,4,5) Πρόσφατα περιγράφηκε μία μέθοδος μύολυσης με υπερήχους υψηλής ενέργειας, εστιασμένους υπό την καθοδήγηση MRI (magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound).⁽⁶⁾ Ωστόσο, καμία από τις μεθόδους αυτές δεν έτυχε ευρείας διάδοσης, λόγω της ανησυχίας για την επίδρασή τους στη γονιμότητα και τη μελλοντική κήση, τον μεγάλο χρόνο διάρκειάς τους, τη γνωστή αποτελεσματικότητα άλλων μεθόδων,⁽¹⁾ αλλά και λόγω

του ότι απαιτείται κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό και εξειδικευμένος εξοπλισμός.

Μία άλλη συντηρητική στρατηγική αντιμετώπισης περιλαμβάνει τις επεμβάσεις με τις οποίες πραγματοποιείται απόφραξη των μητριάων αρτηριών, με τελικό στόχο την υποστρόφη των λειομυωμάτων λόγω ισχαιμίας. Η απόφραξη των μητριάων αρτηριών μπορεί να επιτευχθεί κατά τη λαπαροσκόπηση με διπολική διαθερμία,^(7,8) διακολπικά υπό έλεγχο με υπερήχους Doppler⁽⁹⁾ ή με τον εκλεκτικό εμβολισμό τους.^(10,11)

Η συνεχιζόμενη ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων εναντίον των λειομυωμάτων, πολλές από τις οποίες έχουν τεκμηριωμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα και επιτρέπουν τη διατήρηση της μήτρας, δημιουργούν προβληματισμό ως προς τις ενδείξεις της χειρουργικής θεραπείας. Προβληματισμός, επίσης, υπάρχει και για τον ρόλο του γυναικολόγου σε θεραπευτικές μεθόδους που προσφέρονται αποκλειστικά από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων ή σε συνεργασία με αυτούς.⁽¹²⁾

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΕΙΟΜΥΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Παρόλο που η ακριβής αιτιολογία των λειομυωμάτων της μήτρας δεν είναι γνωστή, ο ρόλος των ωοθηκικών ορμονών στην παθογένειά τους έχει εδραιωθεί με βάση πειραματικές, επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες,⁽¹³⁾ αλλά και από την παρατήρηση ότι κατά την εμμηνόπαυση τα λειομυώματα φυσιολογικά σταματούν να αυξάνονται σε μέγεθος και υποστρέφονται, ενώ το μέγεθός τους αυξάνεται σε περιπτώσεις χορήγησης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.⁽¹⁴⁾

GnRH-αγωνιστές και GnRH-ανταγωνιστές

Ιστορικά, την πρώτη επιτυχημένη φαρμακευτική μέθοδο αντιμετώπισης των λειομυωμάτων αποτέλεσαν οι GnRH-αγωνιστές. Όπως είναι γνωστό, οι GnRH-αγωνιστές καταλαμβάνουν τους υποδοχείς της GnRH στην υπόφυση και, αφού προκαλέσουν μία αρχική βραχυχρόνια ενεργοποίηση (flare-up), τελικά καταστέλλουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών και τη στεροειδογένεση από τις ωοθήκες και οδηγούν σε πρόωμη, αν και αναστρέψιμη, εμμηνόπαυση.

Αν και το μέγεθος της μήτρας και των λειομυωμάτων μπορεί να ελαττωθεί με τους GnRH-αγωνιστές ως και 50%, ο αριθμός των υπερτροφικών λείων μυϊκών ινών στα λειομυώματα δεν μειώνεται, ενώ επίσης εμφανίζεται μείωση της οστικής πυκνότητας και άλλες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις από την πρόωμη εμμηνόπαυση.^(13,15) Επιπρόσθετα, μετά από τη διακοπή της χορήγησης των GnRH-αγωνιστών τα λειομυώματα γενικά επιστρέφουν στο μέγεθος που είχαν πριν από την έναρξη της θεραπείας.⁽¹⁶⁾ Για αυτούς τους λόγους, οι GnRH-αγωνιστές χορηγούνται κυρίως επικουρικά, πριν από την πραγματοποίηση της χειρουργικής θεραπείας.⁽¹⁵⁾ Η χορήγηση

GnRH-αγωνιστών για 3-4 μήνες βοηθά προεγχειρητικά στη διόρθωση της σιδηροπενικής αναιμίας, αν υπάρχει, ελαττώνει τη διεγχειρητική απώλεια αίματος και με την ελάττωση του μεγέθους της μήτρας και των λειομυωμάτων μπορεί να καταστεί δυνατή η πραγματοποίηση χαμηλής-εγκάρσιας αντί για μέση-κάθετη τομή ή κολπικής αντί για διακοιλιακή υστερεκτομία.⁽¹⁷⁾

Πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των λειομυωμάτων της μήτρας έχουν δώσει και οι GnRH-ανταγωνιστές. Συγκριτικά με τους αγωνιστές, οι GnRH-ανταγωνιστές πλεονεχτούν στο ότι η χορήγησή τους δεν συνοδεύεται από την αρχική ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών (Pare-up), στο ότι η δράση τους στα λειομυώματα είναι ταχεία και επίσης ταχεία είναι και η επάνοδος της ωοθηκικής λειτουργίας μετά από τη διακοπή χορήγησής τους. Αντίθετα, το κύριο μειονέκτημα των GnRH-ανταγωνιστών είναι ο βραχύς χρόνος δράσης.⁽¹⁸⁻²¹⁾ Αν ξεπεραστεί αυτό το μειονέκτημα, δηλαδή αν διατεθούν GnRH-ανταγωνιστές με μακρύτερο χρόνο δράσης, τότε είναι πολύ πιθανό οι ανταγωνιστές να αντικαταστήσουν τους GnRH-αγωνιστές στην προεγχειρητική φαρμακευτική θεραπεία των λειομυωμάτων της μήτρας.⁽²¹⁾

Εκλεκτικοί τροποποιητές του οιστρογονικού υποδοχέα (SERMs)

Πρόσφατες εξελίξεις στην ενδοκρινολογία άνοιξαν το δρόμο για την κλινική εφαρμογή των εκλεκτικών τροποποιητών του οιστρογονικού υποδοχέα (Selective Estrogen Receptor Modulators - SERMs) στην αντιμετώπιση των λειομυωμάτων της μήτρας. Ανάμεσα σε αυτούς, η ραλοξιφαίνη μειώνει το μέγεθος των λειομυωμάτων στην εμμηνόπαυση. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ραλοξιφαίνη προκαλεί υποστροφή των λειομυωμάτων, όταν χορηγηθεί μαζί με GnRH-αγωνιστές, αλλά διχογνωμία υφίσταται ως προς τα αποτελέσματα της μονοθεραπείας με ραλοξιφαίνη πριν από την εμμηνόπαυση.⁽²²⁻²⁶⁾ Αντίθετα, η ταμοξιφαίνη δεν φαίνεται πως είναι κατάλληλη για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των λειομυωμάτων, αφού δεν μειώνει το μέγεθός τους ή την απώλεια αίματος και συνδέεται με μία σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες (αγωνιστική δράση στο ενδομήτριο και πιθανώς στο μυομήτριο, αύξηση του κινδύνου θρομβοεμβολής).^(22,27-29)

Εκλεκτικοί τροποποιητές του προγεστερονικού υποδοχέα (SPRMs)

Μία πολλά υποσχόμενη μορφή φαρμακευτικής αντιμετώπισης των λειομυωμάτων της μήτρας αποτελεί η μίφεπριστόνη ή RU 486. Η ουσία αυτή ανήκει στην κατηγορία των εκλεκτικών τροποποιητών του προγεστερονικού υποδοχέα (Selective Progesterone Receptor Modulators - SPRMs) και είναι περισσότερο γνωστή από τη χρήση της για την τεχνητή διακοπή της κύησης.

Στην αντιμετώπιση των λειομυωμάτων της μήτρας έχει παρόμοιο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τους GnRH-αγωνιστές. Πέρα από το κοινωνικο-πολιτικό στίγμα από τη χρήση της για την τεχνητή διακοπή της εγκυμοσύνης, η μίφεπριστόνη έχει συνδεθεί αρνητικά και με την επιδείνωση της υπερχλωσίας του ενδομητρίου. Παρόλα αυτά, η μειωμένη δοσολογία για την αντιμετώπιση των λειομυωμάτων φαίνεται να σχετίζεται με τη σχεδόν πλήρη εξάλειψη αυτού του κινδύνου, χωρίς να επηρεάζεται η θεραπευτική της αποτελεσματικότητα τόσο ως προς τις παθολογικές αιμορραγίες της μήτρας όσο και ως προς τη μείωση του μεγέθους των λειομυωμάτων.⁽³⁰⁻³²⁾ Η χορήγησή της σε ημερησία δόση 5 ή 10mg για ένα έτος μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του μεγέθους της μήτρας κατά 50% και σε αμηνόρροια στο 40-70% των περιπτώσεων.^(30,31)

Ένας άλλος εκλεκτικός τροποποιητής του προγεστερονικού υποδοχέα, η ασοπρισνίλη (asoprisnil) ή J867, είναι δυνατόν να αποτελέσει στο άμεσο μέλλον εναλλακτική μορφή μακροχρόνιας από του στόματος θεραπείας κατά των λειομυωμάτων. Η ουσία αυτή έχει μικτή αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση στον προγεστερονικό υποδοχέα και καταστέλλει την αιμορραγία στοχεύοντας τα μητριαία αγγεία.^(33,34)

Συνθετικά στεροειδή με ανδρογόνο δράση

Στις φαρμακευτικές ουσίες που έχουν δοκιμαστεί για την αντιμετώπιση των λειομυωμάτων περιλαμβάνονται η νταναζόλη και η γεστρινόνη, που είναι συνθετικά στεροειδή.⁽¹⁶⁾ Η νταναζόλη μειώνει τη συγκέντρωση της SHBG (sex hormone binding globulin – συνδετική σφαιρίνη των ορμονών του φύλου) και έχει καλά βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των λειομυωμάτων,⁽¹⁶⁾ ιδιαίτερα σε συνδυασμό με τους GnRH-αγωνιστές.⁽³⁵⁾ Η γεστρινόνη έχει αντι-οιστρογονικές και αντι-προγεστερονικές ιδιότητες και στην κλινική πράξη έχει φανεί πως μειώνει το μέγεθος των λειομυωμάτων. Ωστόσο, οι δύο αυτές ουσίες δεν έτυχαν γενικότερης αποδοχής, κυρίως λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους από την ανδρογονική δράση τους^(16,36-38) και τη διαφανόμενη μικρότερη αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με τους GnRH-αγωνιστές.⁽³⁹⁾

Αναστολείς αρωματάσης

Σε πειραματικές εργασίες έχει βρεθεί ότι στα λειομυώματα της μήτρας υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα της αρωματάσης και της 17-β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης τύπου I σε σχέση με το φυσιολογικό μυομήτριο, γεγονός που σημαίνει ότι η κυκλοφορούσα ανδροστενδιόνη μπορεί να μετατραπεί, τοπικά, στα λειομυώματα σε οιστραδιόλη.^(40,41)

Στα ευρήματα αυτά στηρίζεται η πιθανότητα χρήσης των αναστολέων της αρωματάσης στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση των λειομυωμάτων της μήτρας.

Σε θεωρητικό επίπεδο, η χορήγηση των αναστολέων της αρωματάσης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική ελάττωση του επιπέδου των οιστρογόνων τοπικά στα λειομώματα, αναστέλλοντας έτσι την περαιτέρω αύξησή τους. Από την άλλη μεριά η παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες θα συνεχίζεται σε μικρό μόνο βαθμό, ώστε τελικά να μην προκαλείται αύξηση των λειομωμάτων, αλλά και να μην υπάρχουν συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.^(40,41)

Σε κλινικό, ωστόσο, επίπεδο δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αρκετά στοιχεία που να στηρίζουν τη χορήγηση των αναστολέων της αρωματάσης για την αντιμετώπιση των λειομωμάτων της μήτρας. Σε μία δημοσίευση η φαντροζόλη, ένας αναστολέας της αρωματάσης που διατίθεται μόνο στην Ιαπωνία, είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα σε μία μόνο όμως περίπτωση περιεμμηνοπαυσιακής ασθενούς με λειομώματα.⁽⁴²⁾ Αντίθετα, σε μία τυχαίοποιημένη, προοπτική μελέτη η γοσερελίνη (GnRH-αγωνιστής) υπερεπερνούσε σαφώς του αναστολέα της αρωματάσης fluvestrant, το οποίο μάλιστα δεν εμπόδισε την αύξηση των λειομωμάτων σε δόση παρόμοια με αυτή που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.⁽⁴³⁾

Άλλες δραστικές ουσίες και προοπτικές για το μέλλον

Στις ουσίες με ενδοκρινικό μηχανισμό δράσης, που βρίσκονται υπό αξιολόγηση για την αντιμετώπιση των λειομωμάτων, περιλαμβάνεται η λεβονογεςτρέλη, σε μορφή ενδομητρίου σπειράματος που αποδεδειγμένα βραδύνει τη δραστική ουσία, χωρίς ωστόσο θεαματικά αποτελέσματα και με μικρό εύρος ενδείξεων.⁽⁴⁴⁾

Σε ό,τι αφορά στις γυναίκες με υπογονιμότητα, οποιαδήποτε θεραπευτική αντιμετώπιση των λειομωμάτων της μήτρας με ενδοκρινικό μηχανισμό δράσης θα συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες, με αρνητικά αποτελέσματα για την αναπαραγωγή. Έτσι, είναι απαραίτητη η χρήση μη-ορμονικών δραστικών ουσιών, πολλές από τις οποίες βρίσκονται ήδη υπό αξιολόγηση και στις οποίες περιλαμβάνονται η πιρφενιδόνη (pirfenidone), η αλοφουγκινόνη (halofuginone), η ηπαρίνη, η ιντεροφερόνη-α (IFN-α), οι θειαζολιδινεδιόνες (thiazolidinediones) και τα ανάλογα τοκοφερόλης.⁽⁴⁵⁾

Προς την ίδια κατεύθυνση, δηλαδή των μη-ενδοκρινικών μεθόδων, βρίσκονται και γενετικές και βιοχημικές θεραπευτικές μέθοδοι, που πιθανώς θα αναπτυχθούν στο μέλλον.⁽³¹⁾ Πολύ ενδιαφέρουσα στον τομέα αυτό είναι μία πρόσφατη μελέτη, στην οποία μελετήθηκε η έκφραση 11.000 γονιδίων σε λειομώματα σε σύγκριση με το φυσιολογικό ενδομήτριο.^(31,46) Θα πρέπει πάντως να τονιστεί ότι οι γενετικές και βιοχημικές θεραπευτικές μέθοδοι των λειομωμάτων βρίσκονται στο στάδιο της βασικής έρευνας και δεν αναμένεται στο άμεσο μέλλον η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρουσίαση των παραπάνω συντηρητικών μεθόδων αντιμετώπισης των λειομωμάτων, γίνεται φανερό ότι ακόμη δεν έχει ανακαλυφθεί κάποια πανάκεια που να επιτρέπει την οριστική θεραπεία. Στην ομάδα των ασθενών με υπογονιμότητα, η κατά το δυνατόν ελάχιστη επεμβατική χειρουργική θεραπεία αποτελεί τη χρυσή σταθερά για την αντιμετώπιση των λειομωμάτων της μήτρας. Στο μεγαλύτερο μέρος αυτής της ομάδας ασθενών η επικουρική συντηρητική αγωγή συντελεί στην ελαχιστοποίηση του χειρουργικού τραύματος και κατά αυτό τον τρόπο πιθανότατα και στην πληρέστερη αντιμετώπιση του προβλήματος. Στις άλλες κλινικές ομάδες ασθενών με λειομώματα, η συντηρητική αντιμετώπιση εξαστομικεύεται ως μονοθεραπεία ή ως υποβοηθητική προεγχειρητική θεραπεία ανάλογα με την ένταση των συμπτωμάτων και των σημείων, την ηλικία της ασθενούς και την επιθυμία της για διατήρηση της μήτρας.

Summary

Zafrakas M, Agorastos T, Bontis J

**Conservative management of uterine leiomyomas
Hellen Obstet Gynecol 18(2):142-147, 2006**

Uterine leiomyomas are a common finding in the diagnostic work-up of infertility, pelvic pain and uterine bleeding from the female genital tract. The therapeutic management of leiomyomas includes surgical treatment, conservative procedures and conservative medical treatment, with many new developments in recent years. Therapeutic agents used or being clinically evaluated against uterine leiomyomas include mainly substances with an endocrine mechanism of action: GnRH-agonists and GnRH-antagonists, selective estrogen receptor modulators (SERMs), mainly raloxifene, selective progesterone receptor modulators (SPRMs), mainly mifepristone, danazole, gestrinone, levonogestrel, and aromatase inhibitors. The use of a number of non-hormonal agents is also under study. Currently no panacea exists, and thus the therapeutic management of uterine leiomyomas should be individualized according to signs and symptoms, patient age and her desire for preservation of the uterus.

Key words: Uterine leiomyomas, conservative treatment, GnRH-agonists, GnRH-antagonists, SERMs, SPRMs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Munro MG. Management of leiomyomas: is there a panacea in Pandora's box? *Fertil Steril* 2006; 85:40-43.
2. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyomas in a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:100-104.

- myoma in black and white women ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:100-107.
3. Mauskopf J, Flynn M, Thieda P, Spalding J, Duchane J. The economic impact of uterine fibroids in the United States: a summary of published estimates. *J Womens Health* 2005; 14:692-703.
 4. Zreik TG, Rutherford TJ, Palter SF, Troiano RN, Williams E, Brown JM, et al. Cryomyolysis, a new procedure for the conservative treatment of uterine fibroids. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5:33-38.
 5. Ciavattini A, Tsiroglou D, Piccioni M, Lugnani F, Litta P, Feliciotti F, et al. Laparoscopic cryomyolysis: an alternative to myomectomy in women with symptomatic fibroids. *Surg Endosc* 2004; 18:1785-1788.
 6. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CMC, Inbar Y, Regan L, Gastout, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006; 85:22-29.
 7. Liu WM, Ng HT, Wu YC, Yen YK, Yuan CC. Laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessels a new method for treating symptomatic fibroids. *Fertil Steril* 2001; 75:417-422.
 8. Hald K, Langebrette A, Klow NE, Noreng HJ, Berge AB, Istre O. Laparoscopic occlusion of uterine vessels for the treatment of symptomatic fibroids initial experience and comparison to uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:37-43.
 9. Istre O, Hald K, Qvigstad E. Multiple myomas treated with a temporary, non-invasive, Doppler-directed, transvaginal uterine artery clamp. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11:273-276.
 10. Spies JB, Bruno J, Czeyda-Pommersheim F, Magee ST, Asher SA, Jha RC. Long-term outcome of uterine artery embolization of leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2005; 106:933-939.
 11. Goodwin SC, Bradley LD, Lipman JC, Stewart EA, Noshier JL, Sterling KM, et al. UAE versus Myomectomy Study Group. Uterine artery embolization versus myomectomy a multicenter comparative study. *Fertil Steril* 2006; 85:14-21.
 12. Pron G. New uterine-preserving therapies raise questions about interdisciplinary management and the role of surgery for symptomatic fibroids. *Fertil Steril* 2006; 85:44-45.
 13. Cook JD, Walker CL. Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation. *Semin Reprod Med* 2004; 22:105-111.
 14. Ang WC, Farrell E, Vollenhoven B. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric* 2001; 4:284-292.
 15. Freidman AJ, Lobel SM, Rein MS, Barbieri RL. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin releasing hormonal agonists the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1114-1119.
 16. De Leo V, Morgante G, La Marca A, Musacchio MC, Sorace M, Cavicchioli C, et al. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas. *Drug Saf* 2002; 25:759-779.
 17. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD000547.
 18. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Rivier J, Vale W, Yen SS. Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 1993; 60:642-646.
 19. Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP, Cornejo IC, Comaru-Schally AM, Schally AV, et al. Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1997; 12:2028-2035.
 20. Felberbaum RE, Germer U, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Heise S, Buttge I, et al. Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotrophin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1998; 13:1660-1668.
 21. Flierman PA, Obery JJ, van der Hulst VP, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG* 2005; 112:638-642.
 22. Ohara N. Selective estrogen receptor modulator and selective progesterone receptor modulator: therapeutic efficacy in the treatment of uterine leiomyoma. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32:9-11.
 23. 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; 84:154-161.
 24. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, Falbo A, Cascella T, Doldo P, et al. Long-term effectiveness and safety of GnRH agonist plus raloxifene administration in women with uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 2004; 19:1308-1314.
 25. Jirecek S, Lee A, Pavo I, Crans G, Eppel W, Wenzl R. Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81:132-136.
 26. 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; 17:3213-3219.
 27. Schwartz LB, Rutkowski N, Horan C, Nachtigall LE,

- Snyder J, Goldstein SR. Use of transvaginal ultrasonography to monitor the effects of tamoxifen on uterine leiomyoma size and ovarian cyst formation. *J Ultrasound Med* 1998; 17:699-703.
28. Sadan O, Ginath S, Sofer D, Rotmensch S, Debby A, Glezerman M, et al. The role of tamoxifen in the treatment of symptomatic uterine leiomyomata - a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:183-186.
29. Zafarakas M, Kostopoulou E, Dragoumis K, Mikos T, Papadimas J, Bontis J. Expression of estrogen receptors α and β in two uterine mesenchymal tumors after prolonged tamoxifen therapy. *Eur J Gynec Oncol* 2004; 25:530-533.
30. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestosterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:513-517.
31. Bachmann G. Expanding treatment options for women with symptomatic uterine leiomyomas: timely medical breakthroughs. *Fertil Steril* 2006; 85:46-47.
32. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzik DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:227-233.
33. Chwalisz K, DeManno D, Garg R, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Stickler T. Therapeutic potential for the selective progesterone receptor modulator asoprisnil in the treatment of leiomyomata. *Semin Reprod Med* 2004; 22:113-119.
34. DeManno D, Elger W, Garg R, Lee R, Schneider B, Hess-Stumpp H, et al. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids* 2003; 68:1019-1032.
35. De Leo V, Morgante G, Lanzetta D, D'Antona D, Bertieri RS. Danazol administration after gonadotrophin-releasing hormone analogue reduces rebound of uterine myomas. *Hum Reprod* 1997; 12:357-360.
36. De Leo V, la Marca A, Morgante G. Short-term treatment of uterine fibromyomas with danazol. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47:258-262.
37. Coutinho EM. Treatment of large fibroids with high doses of gestrinone. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30:44-47.
38. Coutinho EM, Boulanger GA, Goncalves MT. Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, an antiestrogen, antiprogestosterone. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:761-767.
39. Ueki M, Okamoto Y, Tsurunaga T, Seiki Y, Ueda M, Sugimoto O. Endocrinological and histological changes after treatment of uterine leiomyomas with danazol or buserelin. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21:1-7.
40. Shozu M, Murakami K, Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med* 2004; 22:51-60.
41. Folkerd EJ, Newton CJ, Davidson K, Anderson MC, James VH. Aromatase activity in uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem* 1984; 20:1195-1200.
42. Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Inoue M. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2003; 79:628-631.
43. Donnez J, Hervais Vivancos B, Kudela M, Audebert A, Jadoul P. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril* 2003; 79:1380-1389.
44. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Non-surgical management of leiomyoma: impact on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:239-243.
45. Young SL, Al-Hendy A, Copland JA. Potential non-hormonal therapeutics for medical treatment of leiomyomas. *Semin Reprod Med* 2004; 22:121-130.
46. Advances in uterine leiomyoma research, *Womens Health* 2005; 5:134-136.