

LEİOMYOMLARIN MEDİKAL TEDAVİSİ *MEDICAL TREATMENT OF LEIOMYOMAS*

Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN*, Ömer DEMİR*, Cenk YAŞA*, Özlem DURAL*

ÖZET

Leiomyomlar, reproduktif çağda en sık görülen jinekolojik tümörlerdir. Leiomyomlar çoğu kadında bulunmakla beraber, bazı kadınlarda semptomatik hale gelmektedir. Genetik veya hormonal kökenli olabilirler. Leiomyomların üzerinde östrojen ve progesteron reseptörleri olması, onları hormona duyarlı hale getirmektedir. Leiomyomların ana tedavisi cerrahi olmakla beraber, cerrahi istemeyen veya fertilesini korumak isteyen kadınlarda medikal tedaviler gündeme gelmektedir. Medikal tedavilerin çıkış noktası, leiomyomların hormona duyarlı olmasıdır. Medikal tedavi seçenekleri arasında gonadotropin-releasing-3 hormon analogları ve antagonistleri, aromataz inhibitörleri ve selektif progesteron reseptör modülatörleri yer almaktadır. Bu tedaviler kanama kontrolünün yanında leiomyom volümünde de küçülme sağlamaktadır. Bu derlemede bu tedavi yöntemlerine değinilecektir.

Anahtar Kelimeler: Leiomyom; anormal uterin kanama; selektif progesteron reseptör modülatörleri; ulipristal asetat; anemi

ABSTRACT

Leiomyomas are the most common benign gynecological tumors observed during the reproductive period. Although, they are exceedingly common, not all are symptomatic. Leiomyomas are of genetic or hormonal origin and have estrogen and progesterone receptors, making them sensitive to hormones. The main treatment for leiomyomas is surgery, but in women who are not willing to undergo surgery or who want to preserve their fertility, medical treatment options may be used. The main basis of medical treatment in leiomyomas are hormones due to positive response to anti-hormonal therapies. Medical treatment options comprise gonadotropin-releasing-hormone agonists and antagonists, aromatase inhibitors, and selective progesterone receptor modulators. In addition to controlling bleeding, these treatment regimens cause a decrease in the volume of the tumor. In this review, treatment options are discussed.

Keywords: Leiomyoma; abnormal uterine bleeding; selective progesterone receptor modulators; ulipristal acetate; anemia

GİRİŞ

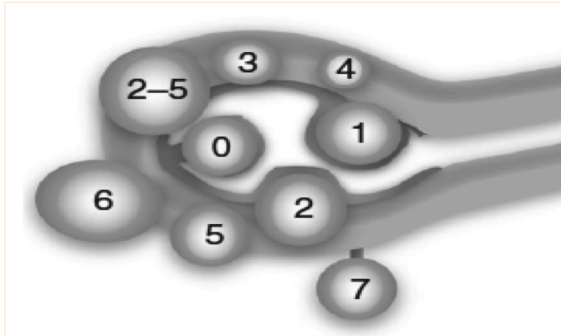
Uterusun leiomyomları, myometrium düz kas hücrelerinden köken alan selim monoklonal tümörlerdir (1). Reproduktif çağda en sık görülen jinekolojik tümörlerdir (2). Reproduktif çağdaki kadınların yaklaşık olarak %80'inde görülürler ve %30'u semptomatiktir (3). Leiomyomların başlıca risk faktörleri; reproduktif çağda olmak, Afrika kökenli olmak, nulliparite, erken menarş, aile öyküsü, obezite, hipertansiyon ve diyabettir (4). Leiomyomlar uterustaki lokalizasyonlarına göre subseröz, intramural, submüköz veya saplı leiomyomlar

olmak üzere sınıflandırılabilir. Bunun dışında leiomyomların sınıflandırılması 2011 yılında PALM-COEIN FIGO sınıflama sistemi ile düzenlenmiştir (5). Bu sınıflama sisteminde, Wamsteker'in submüköz leiomyom sınıflama sistemine ek olarak intramural ve subseröz leiomyomlar için de ayrıca kategoriler eklenmiştir (6). Bu sınıflama sistemi Şekil 1'de özetlenmiştir.

Leiomyomlar, semptomatik olduklarında tedavi edilmele-ri gerekmektedir (4). Lokalizasyona göre semptomları ve şiddeti farklılık gösterir; pelvik ağrı, dismenore, kanama, anemi, hayat kalitesinde bozulma ve infertilite bunlardan

Dergiye geldiği tarih/Date received: 01.08.2016 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 05.10.2017

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: fgungor@yahoo.com)



Submüköz	0	İntrakaviter-saplı
	1	<%50 intramural
	2	≥%50 intramural
Diğerleri	3	Endometriumla ilişkili, %100 intramural
	4	İntramural
	5	Subseröz, ≥%50 intramural
	6	Subseröz, <%50 intramural
	7	Subseröz, saplı
	8	Diğerleri (Servikal, parazitik, vb)
Hibrid leiomyomlar	2-5	Submüköz ve subseröz, çapının yarısından azı sırasıyla endometrial veya peritoneal boşlukta.

Şekil 1'de PALM-COEIN SINIFLAMA SİSTEMİ; Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS; for the FIGO working group on menstrual disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet 2011; 113: 3-13.

Şekil 1. Leiomyomların PALM-COEIN'a göre sınıflaması

en önemlileridir (2). İlginç olarak, leiomyomlar yalnızca kitle veya baskı etkisiyle semptomlara neden olmazlar; ayrıca endometriumun gen ekspresyonunun modülasyonu da anormal uterin kanamaya neden olabilirler (7,8). Leiomyomlar çok fazla miktarda ekstraselüler matriks (kollajen, proteoglikan, fibronektin) içerirler ve komprese olmuş kas lifleri ve areolar dokudan oluşmuş ince psödokapsül ile çevrelenmişlerdir (9-11). Leiomyomların histolojik özellikleri, medikal tedavi açısından önemlidir; leiomyomlar tek bir myositten köken alan monoklonal tümörlerdir. %70'inde medyatör subünite kompleksi (MED12) geninde mutasyonlar mevcuttur (12). Ayrıca high mobility group AT-hook 2 (HMGA2) gen mutasyonları da tespit edilmiştir. Bu mutasyonların hücre hasarının nedeni olduğu varsayılmaktadır.

Tablo 1. Leiomyomların tedavisini etkileyen faktörler

Yaş	Parite
Fertilite isteği	Semptomların şiddeti
Leiomyomların sayısı	Leiomyomların yeri
Malinite riski	Eşlik eden hastalıklar
Menopoza yakınlık	Uterusu koruma isteği

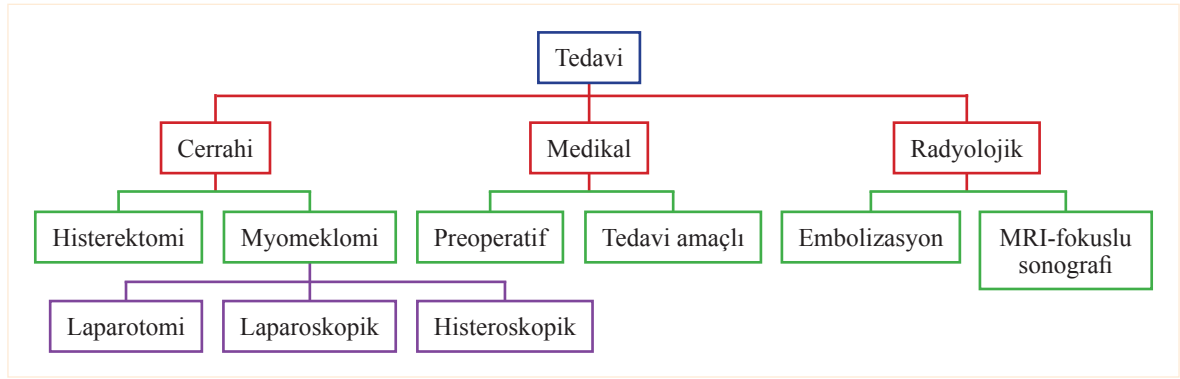
Leiomyomlar hormona duyarlı tümörlerdir. Bunun kanıtları; reproduktif çağda görülmeleri, erken gebelikte büyüüp, postmenopozal dönemde küçülmeleri, gonadotropin releasing hormon analogları (GnRHa) verildiğinde küçülmeleri ve kesildiğinde eski boyutlarına dönmeleridir. Ayrıca myometriumda aromataz enzim aktivitesi olmamasına rağmen, leiomyomların kendilerine ait lokal aromataz enzimleri mevcuttur ve bu enzimleri sayesinde androjenler östrojene dönüşmeye leiomyomun kendi içinde de devam eder ve büyüme gerçekleşir (13).

Östrojen; leiomyom patogenezinde önemli olduğu düşünülen çeşitli büyüme faktörleri, kollajenler, östrojen ve progesteron reseptörlerinin gen ekspresyonunu artırır (14,15). Leiomyomların kendilerine ait aromataz enzimi sayesinde hücre içindeki androjenler östrojene dönüştürülür ve östrojen reseptörlerine bağlanır, Östrojen proliferasyon ve ekstraselüler matriks oluşumunu artırır. Ayrıca, östrojen düzeylerindeki artış progesteron reseptör gen ekspresyonunu artırır.

Leiomyomlarda progesteron reseptörü A ve B konsantrasyonu normal myometriuma göre daha fazladır (16,17). Progesteron; leiomyomlarda apoptoz, proliferasyon, ekstraselüler matriks oluşumu için genlerin transkripsiyonundan sorumludur (18).

Leiomyomların yönetiminde tedaviyi belirleyen çeşitli faktörler vardır. Bunlar arasında en önemlileri hastanın semptomları, yaşı ve fertilite isteğidir. Diğer faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir. İdeal leiomyom tedavisinde; semptom ve bulgular kaybolmalı, leiomyom boyutu kalıcı olarak küçültülmeli, fertilite korunmalı veya iyileştirilmeli, hayat kalitesi düzeltilmeli ve uygulanan tedavinin yan etkileri minimal olmalıdır.

Leiomyomların tedavisi medikal, cerrahi ya da radyolojik tedavi olmak üzere üç başlık altında incelenmektedir. Bu tedaviler Şekil 2'de özetlenmiştir. Burada leiomyomların medikal tedavisine değinilecektir.



Şekil 2. Leiomyomların tedavisi

MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Leiomyomların kendi aromataz enzimi ile androjenleri östrojene çevirmeleri, östrojen ve progesteron reseptörleri içermeleri medikal tedavi yaklaşımını olası kılmaktadır. Güncel medikal tedavilerin tamamı leiomyomların hormon duyarlı olmalarına dayanmaktadır.

Medikal tedavi seçenekleri arasında GnRH analogları, GnRH antagonistleri, aromataz inhibitörleri, selektif progesteron reseptör modülatörleri ve bitkisel tedaviler yer almaktadır.

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) Analogları

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) analogları, doğal GnRH'ya benzer sentetik peptidlerdir. GnRH reseptörlerine bağlandıktan sonra gonadotropin sekresyonunu stimüle eder, sonrasında ise desensitizasyona neden olurlar. Sonuç olarak hem östrojen hem progesteron konsantrasyonu postmenopozal seviyelere düşer. GnRH analoglarının hormon seviyelerini azaltmanın yanında vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü gibi parakrin mitojenik anjiojenik faktör ekspresyonunu azaltır (19).

GnRH analoglarının 1999 yılından beri cerrahi öncesi leiomyom tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır (20). GnRH analoglarının kullanıldığı randomize çalışmalarda kanamanın kontrol altına alındığı, aneminin düzeltildiği, leiomyom volümünde 3-6 ay içinde %30-50 küçülme olduğu ve cerrahinin, özellikle histeroskopik rezeksiyonun kolaylaştırıldığı saptanmıştır (20). Kamat ve ark.'nın (21) yayınladığı sistematik derleme ve meta-analizde GnRH analoglarının submüköz leiomyomların histeroskopik rezeksiyonu öncesinde leiomyom

boyutunda anlamlı bir küçülme sağladığı ve cerrahiye kolaylaştırdığı sonucuna varılmıştır.

Tedavinin ilk iki haftasında gonadotropin salınımının stimüle edilmesi nedeniyle flare-up etki ve semptomlarda artış görülebilir. Ancak GnRH analogları ile tedavinin en önemli dezavantajı hipogonadizm, vazomotor semptomlar, vaginal kuruluk, kemik dansitesinde azalma gibi postmenopozal dönemde görülen yan etkilerin ortaya çıkmasıdır. Bu semptomlar nedeniyle uzun dönem kullanımı mümkün değildir; ancak add-back tedavi kullanılarak uzun dönem kullanımı mümkündür. Add-back tedavi opsiyonları progesterinler, östrojen ve progesterin kombinasyonları ve raloksifendir. Bu durumda tartışmalı olan nokta ise add-back tedavinin leiomyom boyutunu nasıl etkileyeceğidir. GnRH analoglarının diğer bir dezavantajı ise kullanım bırakıldıktan sonra leiomyomların 3 ay içinde eski boyutlarına dönmesidir (22).

GnRH Antagonistleri

GnRH antagonistleri, cerrahi öncesi leiomyom tedavisinde FDA onayları olmasa da GnRH analoglarına benzer etki göstermektedir. GnRH analoglarına göre avantajları flare-up etkileri olmaması, reseptörleri hemen bloke etmeleri ve FSH, LH, östradiol ve progesteron seviyelerinde hızlı bir düşüş sağlamalarıdır. Ancak günlük enjeksiyonlar gerektirmesi en büyük dezavantajıdır. Flierman ve ark. (23), semptomatik leiomyomu olan 19 kadına günlük 2 mg subkutan ganireliks uygulaması ve tedavi esnasında uterus ve leiomyom volümü değerlendirilmiştir. Leiomyomda maksimum küçülme için gereken ortalama tedavi süresi 19 gündür. Leiomyom boyutunda maksimum küçülme ultrasonografi ile %42,7, manyetik rezonans görüntüleme ile %29,2 saptanmıştır.

Leiomyom: Medikal tedavi

Uterus volümünde azalma, ultrasonografi ile %46,6, manyetik rezonans görüntüleme ile %25,2 saptanmıştır. On dokuz kadının 8'inde hipoöstrojenik etki nedeniyle yan etkiler görülmüştür. Yan etkiler tedavi kesildikten sonra 1 hafta içinde kaybolmuştur. Felberbaum ve ark. (24), yavaş salınımlı bir GnRH antagonisti olan cetrorelix'in leiomyom tedavisinde kullanılması ile ilgili randomize kontrollü çalışmada preoperatif sadece 16 gün GnRH antagonist kullanımını ile leiomyom boyutunda anlamlı küçülme sağladığını göstermişlerdir. Yazarlar, eğer uzun etkili GnRH antagonistleri mevcut olursa, GnRH analogları yerine GnRH antagonistleri tercih edilmesi gerektiğini öne sürmüştür.

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz, androjenlerin östrojenlere dönüşümünü sağlayan sitokrom P450 enzimidir. Aromataz inhibitörleri, steroidal inhibitörler (exemestane) ve non-steroidal inhibitörler (anastrozole, letrozole) olarak ikiye ayrılırlar (25). İlk jenerasyon olan steroidal aromataz inhibitörlerinin etkisi genellikle irreversibldir ve nonselektiftir. Nonsteroidal aromataz inhibitörleri ise aromataz enzimini reversibl olarak inhibe eder (26). Anastrozol ve letrozol aromataz enzim aktivitesini %98 oranında inhibe edebilir (25). En önemli avantajları GnRH analogları ile karşılaştırıldığında hipoöstrojenizm semptomlarına neden olmamalarıdır.

Aromataz inhibitörleri premenopozal kadınlarda plazma östradiol seviyelerinde artışa neden olur, bu da leiomyom tedavisi için uygun olmadığını düşündürmektedir. Ancak, daha önce de belirtildiği gibi leiomyomların aromataz enzim aktivitesi olduğundan lokal olarak etki göstermektedirler. Lokal östradiol konsantrasyonu ve büyüme faktörü sentezi azalmaktadır (27).

Varelas ve ark. (28) prospektif çalışmalarında, 39 leiomyomu olan 35 kadına 3 siklus boyunca 1 mg/gün anastrozol uygulaması; leiomyoma volümünde %55,7 azalma, uterus volümünde %29,9 azalma ve hematocrit seviyesinde %11 artış saptanmıştır. Daha büyük olan leiomyomlarda daha fazla küçülme tespit edilmiştir. Hiçbir hastada ciddi yan etki görülmemiştir. Hilario ve ark. (29), semptomatik leiomyomları olan 20 kadına 12 hafta boyunca 1 mg/gün anastrozol uygulaması. Uterus volümünde ortalama %9 küçülme tespit edilmiştir. Menstrüel volümde, menses süresinde ve dismenore şikayetlerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. Plazma

FSH ve östradiol seviyelerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Duhan ve ark. (30) da prospektif çalışmalarında semptomatik leiomyomu olan 30 premenopozal kadında 12 hafta boyunca 2,5 mg/gün letrozol tedavisinin etkisini incelemiştir. On iki haftanın sonunda ortalama leiomyoma boyutunda %52,45 küçülme saptanmıştır. Ayrıca semptomlarda da anlamlı gerileme elde edilmiştir. Lipid profilinde, serum östradiol, progesteron, testosteron, FSH ve LH seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. En sık görülen yan etkiler bulantı ve ateş basmalarıdır.

Parsanezhad ve ark. (27), prospektif randomize çalışmalarında uterus leiomyom volümüne ve hormonal duruma aromataz inhibitörü (letrozol) ile GnRH analogunun (triptorelin) etkisini incelemiştir. Total leiomyom volümünde letrozol ile %45,6 küçülme, triptorelin ile %33,2 küçülme elde edilmiştir. Hormon düzeylerine bakıldığında letrozol kullanan grupta anlamlı değişiklik izlenmezken, triptorelin kullanan grupta anlamlı azalma izlenmiştir.

Sonuç olarak, aromataz inhibitörleri, leiomyom volümünde %50'ye varan küçülme ve semptom kontrolü sağlamaktadır. Leiomyom volümünün kontrolünde GnRH analogları ile eşit etkilidir. Aromataz inhibitörlerinin en önemli dezavantajı foliküler stimülasyona sebep olabilmesi, dolayısıyla gebelik oluşabilme ihtimalidir. Dolayısıyla aromataz inhibitörleri kullanıldığında mutlaka kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Bazı yayınlarda sistemik yan etkiler gösterilmiştir; en sık görülen yan etkiler sıcak basması, kas-iskelet ağrıları, kemik yoğunluğunda azalma ve özellikle uzun dönem kullanım ile birlikte kardiyovasküler risk artışıdır (31).

Aromataz inhibitörlerinin dezavantajlarından biri de etkilerinin geçici olmasıdır; aromataz inhibitörleri kesildikten bir süre sonra leiomyomlar eski boyutuna dönmektedir. Bunun dışında, aromataz inhibitörlerinin meme kanserinde kullanımı ile ilgili yaşanan sıkıntılar, teorik olarak leiomyom tedavisinde kullanırken de görülebilir. Obez hastalarda kullanırken etkisinin azalabileceği ve uzun süreli tedavide tedaviye rezistans gelişebileceği düşünülmektedir (30,31).

Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri

Selektif progesteron reseptör modülatörleri, progesteron reseptörüne bağlanır ve dokunun ve hücrenin özelliklerine göre agonist, antagonist veya mikst etki gösterir.

Leiomyoma: Medical treatment

rir (32). Leiomyom hücre kültürlerinde ulipristal asetat, telapriston asetat veya asoprisnil kullanıldığında hücre proliferasyonunda azalma ve apoptozda artış saptanmıştır (33-35). Progesteronun reseptörüne bağlanmasını engelleyerek, kendileri progesteron reseptörüne bağlanır ve büyüme faktörlerini (IGF-1, EGF, TGF- β 3, VEGF-A ve VEGF-B) azaltır, BCL2 ekspresyonunu azaltır ve KLF11 ve PLIN2 ekspresyonunu artırarak ekstraselüler matris formasyonunu ve proliferasyonunu azaltır, apoptozu artırır. Selektif progesteron reseptör modülatörleri, normal myometrium hücrelerindeki proliferasyon ve apoptozu etkilememektedir. Hipotalamik-hipofizer-ovaryen aks üzerindeki etkileri ile ovulasyon inhibisyonu ve endometrial progesteron reseptörleri üzerine etki ile amenoreye sebep olurlar. Bazal FSH ve LH seviyeleri etkilenmediğinden, östradiol seviyeleri fizyolojik mid-foliküler seviyelerde (60-150 pg/mL) korunur. Bu sayede de östrojen eksikliği semptomları görülmez.

Selektif progesteron reseptör modülatörleri arasında mifepriston, asoprisnil, ulipristal asetat ve telapriston asetat yer almaktadır. Mifepristonun 2,5-50 mg arasında çeşitli dozları çalışılmış olup, FDA onayı mevcuttur. Üç aylık tedavi ile leiomyom boyutlarında %57 oranında küçülme izlenmiştir (36,37). Mifepriston kullanımı sırasında %14-28 oranında progesteron reseptör modülatörüne bağlı endometrial değişiklikler (progesteron receptor modulator-associated endometrial change, PAEC) ve %4 oranında karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilmektedir (38). Uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi ve ilaç hazırlamanın zor olması en önemli dezavantajlarıdır. Mifepristonun leiomyom tedavisinde kullanımını araştıran Cochrane derlemesinde, 112 kadını içeren 3 çalışmaya derlemeye alınmıştır. Mifepristonun leiomyom ve uterus volümüne etkisi gösterilememiştir. Anormal endometrial histoloji riski plasebo grubuna oranla anlamlı olarak çok yüksektir. Çalışmaların bir tanesinde hayat kalitesinde anlamlı düzelme tespit edilmiştir (39). Yazarlar, sonuç olarak, mifepristonun aşırı kanamayı azalttığını, hayat kalitesini düzelttiğini; ancak leiomyoma volümünü etkilemediğini belirtmiştir. Ancak bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da belirtilmiştir.

Asoprisnil, doza bağlı şekilde kanama miktarını azaltan bir selektif progesteron reseptör modülatörüdür. 5, 10 ve 25 mg/gün dozlarında sırasıyla kanama miktarını %28,

%64 ve %83 oranında azaltmaktadır (40). Ayrıca 25 mg dozunda leiomyom volümünde %36 küçülme izlenmektedir (41). Yalnızca progesteron antagonisti olarak etki etmekte ve endometriumda östrojen aktivitesini inhibe etmemektedir (42).

Telapriston asetat da bir selektif progesteron reseptör modülatörüdür; kanama miktarının ve leiomyom ve uterus boyutunu azalttığı gösterilmiştir (43). Ancak; karaciğer toksisitesi nedeniyle klinik çalışmalar durdurulmuş olup daha düşük dozlarda yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Ulipristal Asetat

Progesteron reseptör modülatörleri arasında, çalışmaların en yoğun olarak yapıldığı ve klinik kullanıma girmiş olan molekül ulipristal asetatdır. Ulipristal asetatın, yalnızca kontrasepsiyon için FDA onayı bulursa da, Avrupa ülkelerinde ve Kanada'da 5 mg formunun 3 aylık preoperatif leiomyom tedavisinde onayı bulunmaktadır (42).

Donnez ve ark. (44) yaptıkları prospektif randomize PEARL I çalışmasında, 13 haftalık ulipristal asetat tedavisi ile plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışmada 96 kadın 5 mg/gün, 98 kadın 10 mg/gün ulipristal asetat, 48 kadın ise plasebo kullanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, 5 mg ve 10 mg ile vakaların %90'ında kanama kontrolünü sağladığı gösterilmiştir. Leiomyom volümündeki değişim 5 mg/gün dozunda %21, 10 mg/gün dozunda %12 olarak saptanmıştır. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı ve meme hassasiyeti olmuştur. GnRH analogları ile ulipristal asetatın karşılaştırıldığı randomize prospektif PEARL-II çalışmasında ise, 307 hasta 13 hafta boyunca 5 mg/gün ulipristal asetat, 10 mg/gün ulipristal veya 3,75 mg/ay leuprolid asetat tedavisine randomize edilmiştir (22). Ulipristal asetat kullanan grupta amenoreye kadar geçen zaman 5-7 gün kadar kısa olup GnRH analoglarına kıyasla daha kısa sürede ve daha fazla oranda kanama kontrolü sağladığı gösterilmiştir. Leiomyom volümünde küçülme, ulipristal asetat 5 mg kullanan grupta %36, 10 mg kullanan grupta %42 ve leuprolid asetat kullanan grupta %53 saptanmıştır. Aslında GnRH analogları ile leiomyom boyutunda küçülme daha fazla ise de, tedavi kesildikten sonra leiomyom boyutunda geriye dönüş, ulipristal asetat kullanılan kadınlarda daha yavaş olmuştur. Cerrahi yapılmayan hasta grubunda leiomyom volümünde küçülme ulipristal asetat ile 6 ay korunmuştur. Leuprolid asetat ile ise

Leiomyom: Medikal tedavi

son dozdan 1-3 ay sonra büyüme başlamış, 6 ay içinde leiomyom eski boyutuna ulaşmıştır. Leuprolid asetat kullanan grupta anlamlı derecede daha fazla vazomotor semptomlar görülmüştür; ulipristal asetat östradiol seviyesini etkilemediği için vazomotor semptomlar nadirdir ve add-back tedavi ihtiyacı yoktur.

Bu prospektif randomize çalışmalarda yalnızca 13 haftalık ulipristal asetat tedavisi değerlendirilmiştir. Donnez ve ark.'nın (45) ulipristal asetatın 12 haftalık 2 kür uygulandığı, 451 hasta içeren randomize kontrollü çalışmasında, hem 5 mg hem de 10 mg ulipristal asetatın semptomatik leiomyomları olan kadınlarda kanamayı kontrol ettiği, leiomyom ve uterus volümünü azalttığı ve hayat kalitesini düzelttiğini tespit etmişlerdir. İkinci kür tedaviden sonra leiomyom volümünde değişim 5 mg/gün ulipristal asetat kullananlarda %54, 10 mg/gün ulipristal asetat kullananlarda %58 saptanmıştır. Yine Donnez ve ark.'nın (46) uzun dönem tedavinin etkilerini inceleyen PEARL-III prospektif çalışmasında 10 mg/gün ulipristal asetat 2 ay aralıklarla 3 aylık 4 kür şeklinde uygulanmıştır. Her kür ile beraber kanama kontrolünün daha kısa sürede sağlandığı, amenore oranının daha yüksek olduğu ve leiomyoma hacminde daha fazla küçülme olduğu saptanmıştır. Ancak 3 aydan uzun süren tedavinin güvenilir olup olmadığı bilinmemektedir.

Progesteron Reseptör Modülatörüne Bağlı Endometrial Değişiklik (Progesterone Receptor Modulator-Associated Endometrial Change, PAEC)

Mifepriston ve asoprisnilin orta ve uzun-dönem kullanımını ile ilgili (3-6 ay) bazı endişeler ortaya çıkmıştır. 2006 yılında Bethesda'da selektif progesteron reseptör

modülatörleri ile ilgili konsensüs toplantısı yapılmış ve bu preparatların uzun dönem güvenilirlikleri ve endometriumda yarattıkları non-fizyolojik değişiklikler tartışılmıştır (47,48). Bu ilaçların kullanımı ile endometriumda kalınlık artışı ve endometriumda kistik değişiklikler görülmüştür. Özellikle ulipristal asetat kullanımı ile %57-62 vakada kistik glandüler dilatasyon ve kalınlık artışı görülmüş olup tedavi kesildikten sonra 6 ay içinde bu değişiklikler tamamen kaybolmuştur. Ancak Pearl I, II ve III çalışmalarında bu endometrial değişikliklerin klinik endişe yaratmadığı ve tedavi kesildikten sonra regrese olduğu görülmüştür. Kadınların %10-12'sinde endometrial kalınlık 16 mm üzerinde saptanmış ve endometrial biyopsilerinde basit veya kompleks atipi izlenmemiştir (49). Bunun tedavi süresi ile ya da kümülatif doz ile ilişkisi bulunmamıştır. Ulipristal asetat kesildikten sonra progestin verildiğinde endometrial değişikliklerin daha hızlı regrese olmadığı gösterilmiştir (50).

Diğer Tedaviler

Leiomyomların medikal tedavisindeki diğer seçenekler arasında oral kontraseptifler, progestinler, levonorgestrel salınlı rahim içi araç, danazol ve traneksamik asit yer almaktadır (12). Bu ajanların hepsinin ortak özelliği, leiomyomların sebep olduğu kanama miktarını azaltmalarıdır; ancak leiomyom volümünde etkileri yoktur. Her bir ajanın kendi fizyolojik özelliğine göre avantajı ve dezavantajı mevcuttur ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bitkisel Tedaviler

Bitkisel tedaviler Faz-2 klinik çalışmalarda araştırılmaktadır. Yeşil çayın içindeki epigallocatechin gallate

Tablo 2. Leiomyomların semptomatik tedavisinde kullanılan diğer ajanlar

	Avantaj	Dezavantaj	Kanamaya Miktarı	Leiomyom Hacmi
Oral Kontraseptifler	Yeni leiomyom oluşumunu azaltabilir	Yan etkileri (Venöz tromboemboli, MI, stroke vs.)	Azaltır	Etkisi yok
Progestinler	Oral kullanım	Leiomyom hacmini arttırabilir	Azaltır	Etkisi yok
Levonorgestrel salınlı-RIA	Minimal sistemik etkisi mevcut. Uzun süreli kullanılabilir.	Büyük uterus ve kaviteyi bozan leiomyomlarda uygun değil	Azaltır	Etkisi yok
Traneksamik asit	Oral kullanılabilir. Akut kanama kontrolü sağlar.	Leiomyom nekrozuna sekonder ateş ve ağrı yapabilir.	Azaltır	Etkisi yok

Leiomyoma: Medical treatment

maddesi in vitro leiomyom hücrelerinin proliferasyonu engellemekte ve apoptoza neden olmaktadır (51,52). Pirfenidon da fibrozis oluşumunu ve leiomyom proliferasyonunu inhibe etmektedir (53).

Leiomyomların bitkisel tedavileri ile ilgili çalışmaların derlendiği Cochrane sistematik derlemesinde, henüz bitkisel tedavilerin leiomyom tedavisinde yerinin kanıtlanmamış olduğu ve daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (54).

SONUÇ

Semptomatik leiomyomları olan ve cerrahi tercih etmeyen kadınlarda en uygun tedavi seçeneği selektif progesteron reseptör modülatörleri gibi gözükmektedir. Uzun dönem kesintili kullanımları ile ilgili güvenilir sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Ayrıca cerrahi öncesinde kullanımları ile leiomyom boyutu küçültülerek özellikle histeroskopik cerrahi kolaylaştırılmaktadır. GnRH analogları ve antagonistleri leiomyom volümünü küçültmelerinin yanında vazomotor semptomlara ve uzun dönem kullanımda kemik yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır. Oral kontraseptifler, progestinler, levonorgestrel salınlı rahim içi araç, traneksamik asit ve danazol gibi tedaviler kanama miktarını azaltmakla birlikte leiomyom volümüne etki etmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Evans P, Brunzell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007;75(10):1503-8.
2. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007;87(4):725-36. [\[CrossRef\]](#)
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(1):100-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17(6):1424-30. [\[CrossRef\]](#)
5. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS; for the FIGO working group on menstrual disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113(1):3-13. [\[CrossRef\]](#)
6. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82(5):736-40.
7. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update* 2011;17(2):242-53. [\[CrossRef\]](#)
8. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011;96(2):412-21. [\[CrossRef\]](#)
9. Malik M, Norian J, McCarthy-Keith D, Britten J, Catherino WH. Why leiomyomas are called fibroids: the central role of extracellular matrix in symptomatic women. *Semin Reprod Med* 2010;28(3):169-79. [\[CrossRef\]](#)
10. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013;34(1):130-62. [\[CrossRef\]](#)
11. Flake GP, Moore AB, Sutton D, Kissling GE, Horton J, Wicker B, et al. The natural history of uterine leiomyomas: light and electron microscopic studies of fibroid phases, interstitial ischemia, inanesis, and reclamation. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:528376. [\[CrossRef\]](#)
12. Moravek MB, Bulun SE. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27(4):276-83. [\[CrossRef\]](#)
13. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994;78(3):736-43. [\[CrossRef\]](#)
14. Andersen J, DyReyes VM, Barbieri RL, Coachman DM, Miksicek RJ. Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen compared with autologous myometrial cultures. *J Soc Gynecol Invest* 1995;2(3):542-51. [\[CrossRef\]](#)
15. Li S, McLachlan JA. Estrogen-associated genes in uterine leiomyoma. *Ann New York Acad Sci* 2001;948:112-20. [\[CrossRef\]](#)
16. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(1):78-85. [\[CrossRef\]](#)
17. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83(11):4092-6. [\[CrossRef\]](#)

18. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999;14(11):2844-50. [\[CrossRef\]](#)
19. 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(1):21-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000547. [\[CrossRef\]](#)
21. Kamat MS, Kalampokas EE, Kalampokas TE. 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;177:11-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366(5):421-32. [\[CrossRef\]](#)
23. Flierman PA, OberyéJJ, van der Hulst VP, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG* 2005;112(5):638. [\[CrossRef\]](#)
24. Felberbaum RE, Küpker W, Krapp M, Gehl B, Ludwig M, Diedrich K. Preoperative reduction of uterine fibroids in only 16 days by administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrotide). *Reprod Biomed Online* 2001;3(1):14. [\[CrossRef\]](#)
25. Chumsri S, Howes T, Bao T, Sabnis G, Brodie A. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;125(1-2):13-22. [\[CrossRef\]](#)
26. Michaud LB, Buzdar AU. Risks and benefits of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer. *Drug Safety* 1999;21(4):297-309. [\[CrossRef\]](#)
27. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2010;93(1):192-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Varelas FK, Papanicolaou AN, Vavatsi-Christaki N, Makedos GA, Vlassis GD. The effect of anastrozole on symptomatic uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2007;110(3):643-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Hilario SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat EC. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients. *Fertil Steril* 2009;91(1):240-3. [\[CrossRef\]](#)
30. Duhan N, Madaan S, Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171(2):329-32. [\[CrossRef\]](#)
31. Lonning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocr Related Cancer* 2013;20(4):R183-201. [\[CrossRef\]](#)
32. 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(3):293-307. [\[CrossRef\]](#)
33. Xu Q, Ohara N, Liu J, Nakabayashi K, DeManno D, Chwalisz K, et al. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil induces endoplasmic reticulum stress in cultured human uterine leiomyoma cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(4):E1002-11. [\[CrossRef\]](#)
34. Chen W, Ohara N, Wang J, Xu Q, Liu J, Morikawa A, et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1296-304. [\[CrossRef\]](#)
35. Maruo T, Ohara N, Matsuo H, Xu Q, Chen W, Sitruk-Ware R, et al. Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. *Contraception* 2007;75(Suppl 6):S99-103. [\[CrossRef\]](#)
36. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestone RU 486. *J Clin Endocrinol Metabol* 1993;76(2):513-7. [\[CrossRef\]](#)
37. Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Pérez Y, Castañeda MC, Hernández AV. Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112(5):1029-36. [\[CrossRef\]](#)
38. 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(2):215-8. [\[CrossRef\]](#)
39. Tristan M1, Orozco LJ, Steed A, Ramirez-Morera A, Stone P. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD007687.

Leiomyoma: Medical treatment

40. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel CA. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007;87(6):1399-12. [\[CrossRef\]](#)
41. 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 Metabol* 2008;93(12):4664-71. [\[CrossRef\]](#)
42. Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, Sulpizio AC, Stanley TB, Wu C, et al. A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator. *Mol Endocrinol* 2007;21(5):1066-81. [\[CrossRef\]](#)
43. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011;96(5):1175-89. [\[CrossRef\]](#)
44. 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(5):409-20. [\[CrossRef\]](#)
45. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015;103(2):519-27. [\[CrossRef\]](#)
46. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016;105(1):165-73. [\[CrossRef\]](#)
47. Fiscella J, Bonfiglio T, Winters P, Eisinger SH, Fiscella K. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone. *Hum Pathol* 2011;42(7):947-53. [\[CrossRef\]](#)
48. 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(5):591-8. [\[CrossRef\]](#)
49. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31(6):556-69. [\[CrossRef\]](#)
50. 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(6):1565-73.e1-18.
51. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Antiproliferative and proapoptotic effects of epigallocatechin gallate on human leiomyoma cells. *Fertil Steril* 2009;94(5):1887-93. [\[CrossRef\]](#)
52. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Sharan C, Rajaratnam V, et al. Green tea extract inhibits proliferation of uterine leiomyoma cells in vitro and in nude mice. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):289.e1-9. [\[CrossRef\]](#)
53. Lee BS, Margolin SB, Nowak RA. Pirfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):219-23. [\[CrossRef\]](#)
54. Liu JP, Yang H, Xia Y, Cardini F. Herbal preparations for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD005292. [\[CrossRef\]](#)