

Современное медикаментозное лечение миомы матки — возможность избежать гистерэктомии и ее негативных последствий

А. А. Тихомиров, д. м. н., проф.

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Modern medication of uterine myoma

A. L. Tikhomirov

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

Миома матки традиционно считается хирургическим заболеванием. Действительно, вплоть до недавнего времени возможности медикаментозной терапии лейомиомы были крайне ограничены и включали только предоперационную подготовку и профилактику роста небольших бессимптомных узлов. Прорыв произошел после внедрения в клиническую практику селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и главного представителя этой группы лекарственных средств — улипристала ацетата. В статье приводятся результаты доклинических испытаний, рандомизированных контролируемых исследований и собственный опыт автора в лечении миомы матки с помощью улипристала ацетата. Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что применение улипристала ацетата является не только хорошим методом предоперационной подготовки больных миомой матки, но и достойной альтернативой хирургическому лечению у пациенток, планирующих деторождение или отказывающихся от операции.

Ключевые слова: миома матки, anomальное маточное кровотечение, миомэктомия, рецептор прогестерона, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат.

Summary

Myoma of the uterus is traditionally considered a surgical disease. Indeed, until recently the possibility of drug therapy for leiomyomas was extremely limited and included only preoperative preparation and prevention of the growth of small asymptomatic nodes. The breakthrough occurred after the introduction into clinical practice of selective modulators of progesterone receptors and the main representative of this group of drugs — ulipristal acetate. The article presents the results of preclinical trials, randomized controlled trials and the author's own experience in the treatment of uterine fibroids with the use of ulipristal acetate. The data accumulated so far allow us to state that the use of overground acetate is not only a good method of preoperative preparation of patients with uterine myoma, but also a worthy alternative to surgical treatment in patients planning fertility or refusing surgery.

Key words: uterine myoma, abnormal uterine bleeding, myomectomy, progesterone receptor, selective modulators of progesterone receptors, ulipristal acetate.

С помощью медикаментозного метода лечения миомы матки (ММ) возможно добиваться сокращения размеров миоматозных узлов и матки, а также нивелировать симптомы заболевания. На современном этапе индукторами регрессии ММ являются две основные группы препаратов: агонисты гонадолиберина (аГнРГ) и модуляторы рецепторов прогестерона. Помимо гормональной абляции на фоне десенситизации гипофиза и прерывания оси гипоталамус — гипофиз — яичники — матка, аГнРГ непосредственно связываются с цитоплазматической мембраной патологических клеток, взаимодействуя со своими специфичными рецепторами; угнетают продукты генов, ассоциированных с G1-фазой клеточного цикла, таких как циклин Е и p33cdk2; подавляют пролиферацию за счет повышения

внутриклеточной концентрации аннексина V — эндогенного ингибитора протеин киназы С; снижают высвобождение промитогенных цитокинов интерлейкина-1β ИЛ-1β и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к ингибированию пролиферации и неоангиогенеза; вызывают апоптоз благодаря повышению активизации Fas/FasL- и Вах-обусловленного механизма апоптоза, ослабляют действие антиапоптотического белка Bcl-2; угнетают локальную продукцию эстрогенов; приводят к снижению экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) с сопутствующим увеличением экспрессии их тканевых ингибиторов (ТИММП-1); репрессируют трансформирующий фактор роста (TGF) и его рецептор, что сопровождается уменьшением объема миоматозных узлов.

Кроме этого, на фоне терапии аГнРГ происходит существенное уменьшение так называемых экстрацеллюлярных сигнал-регулирующих киназ и киназ фокальной адгезии, которые являются неотъемлемыми звеньями внутриклеточных сигнальных путей, активируемых половыми гормонами и факторами роста. При сочетанных доброкачественных поражениях матки (миома матки, гиперплазия эндометрия, аденомиоз) преимуществом гормональной абляции под влиянием аГнРГ является их способность не только регрессировать ММ, но и вызывать атрофические процессы в эктопическом и эутопическом эндометрии, что позволяет использовать их при сочетании миомы матки с аденомиозом, типичной гиперплазией эндометрия и тем самым сократить количество радикальных хирургических вмешательств [1].

Лечение аГнРГ начинают в первые пять дней менструального цикла (внутримышечно вводится 3,75 мг препарата) с последующим введением аналогичной дозы через каждые 28 дней в течение шести месяцев под контролем УЗИ один раз в три месяца. Отсутствие эффекта в течение трех месяцев требует изменения лечебной тактики и проведения хирургического лечения. При использовании аГнРГ в перименопаузе проводимая терапия может совпасть по времени с наступлением естественной менопаузы, и тогда медикаментозная менопауза плавно перейдет в физиологическую, обеспечив тем самым безрецидивность проведенного лечения. У 15–20 % пациенток репродуктивного возраста через 4–12 месяцев после окончания терапии агонистами ГнРГ могут возникать рецидивы симптоматики и возобновиться рост миоматозных узлов, поэтому в этой возрастной группе по окончании результативного лечения миомы матки целесообразно проведение стабилизирующего этапа с использованием комбинированной гормональной контрацепции поколения до планируемой беременности или вплоть до менопаузы.

Однако терапия миомы матки агонистами ГнРГ, несмотря на хорошо изученную с 1995 года эффективность в перименопаузе либо при сочетании с эндометриозом или гиперплазией эндометрия, не рекомендована для долгосрочного (более шести месяцев) лечения у молодых пациенток из-за профиля нежелательных явлений и рисков, связанных со снижением уровней половых гормонов [2], и нередко требует комбинированных схем терапии (add back).

Интерес к изучению возможности лечения ММ с использованием модуляторов рецепторов прогестерона (МПР) был вызван тем, что натуральный прогестерон является основным гормоном, стимулирующим рост ММ: клетки миомы экспрессируют функциональные рецепторы прогестерона (РП); уровень несвязанных РП в миомах выше, чем в миометрии; связывание с РП в три раза выше в миомах, чем в миометрии; клетки

миомы митогенно и пролиферативно чувствительны к действию прогестерона [3].

Известно, что семейство МПР включает чистые агонисты, например, сам прогестерон, и с другой стороны биологического спектра — чистые антагонисты рецепторов прогестерона (АП), к которым относится мифепристон [9, 12]. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП) обладают смешанными тканеспецифичными агонистическими-антагонистическими свойствами и занимают в спектре промежуточное положение. Действия прогестерона, а также АП и СМРП в тканях-мишенях опосредованы в основном рецепторами прогестерона (РП), которые принадлежат к семейству ядерных лиганд-активируемых рецепторов и являются факторами транскрипции. РП существует в виде двух отдельных изоформ (А и В), экспрессируемых одним и тем же геном с двумя разными местами начала транскрипции, но обеспечивающими любую из изоформ. Структурная конфигурация РП-А и РП-В различается только тем, что РП-В содержит N-терминальный фрагмент из 164 аминокислот, который отсутствует в РП-А. Как следствие, РП-В содержат три домена, активирующих транскрипцию (AF-1 AF-2 и AF-3), в то время как РП-А содержат всего два домена (AF-1 и AF-2).

Две изоформы РП обладают аналогичным действием относительно связывания стероидных гормонов и ДНК, но имеют различные функции в зависимости от типа клеток и наличия активатора экспрессии гена-мишени. В целом РП-В является значительно более сильным активатором транскрипции, чем РП-А. При определенных условиях РП-А не активен в качестве фактора транскрипции, но может действовать как лигандозависимый трансдоминантный репрессор других стероидных рецепторов, включая РП-В, рецепторы эстрогенов (РЭ), рецепторы андрогенов (РА), рецепторы минералокортикоидов (РМ) и рецепторы глюкокортикоидов (РГ). РП-А может действовать как данный репрессор в ответ на связывание с агонистами или антагонистами

прогестерона. Изоформы РП могут играть различные роли в зависимости от ткани [3,5].

Новый селективный модулятор прогестероновых рецепторов Эсмия (улипристала ацетат, УА) действует на прогестероновые рецепторы в миометрии, миоматозных узлах, эндометрии, подавляет овуляцию без значимого эффекта на уровень эстрогенов и не обладает глюкокортикоидной активностью. К 2013 году в западных странах *in vitro* было доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибротическое действие УА на миоматозные узлы [3]. Также *in vitro* была продемонстрирована способность УА снижать в ММ экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, аденомедуллина и их рецепторов повышать деградацию экстрацеллюлярного матрикса [10]. Однако исследования *in vitro* исключают важное значение аутокринно-паракринных патогенетических механизмов, которые являются неотъемлемыми звеньями сложных сигнальных путей, а оценка индекса апоптоза без сопоставления с уровнем митотической активности и пролиферации не вполне информативна. Именно поэтому на первом этапе изучения УА целью нашей работы стало проведение клинико-морфологического исследования с учетом основных показателей роста ММ.

В 2013 году была отобрана клинически примерно однородная группа пациенток с ММ по возрасту (37–42 года), размерам ММ (соответственно 16 неделям беременности) и доминантного узла (10 см в диаметре), его локализации (интерстициальная с деформацией полости матки), симптоматике (меноррагии). Трехмесячный предоперационный курс лечения УА приводил к быстрому прекращению менометроррагий и уменьшению объема ММ без риска развития гиперплазии эндометрия. Такие же клинические результаты были отмечены в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях за рубежом.

В проведенном в 2013 году исследовании в МГМСУ были заре-

гистрированы индукция апоптоза и угнетение пролиферативной и митотической активности клеток ММ. Однако уменьшение только паренхимы ММ не позволяет объяснить значительное, в несколько раз сокращение размеров, так как в «простых» ММ более трети их объема представлено стромой — экстрацеллюлярным матриксом. Кроме этого, в росте ММ большую роль играют процессы ангиогенеза. Проведенное межкафедральное (МГМСУ) в 2014 году клинико-морфологическое исследование показало, что, как и предполагалось по результатам работ с использованием культур тканей, УА и в клинических условиях вызывает уменьшение объема ММ не только вследствие индукции апоптоза, снижения пролиферативной и митотической активности, но и благодаря подавлению ангиогенеза, продукции факторов роста (VEGF, EGF, FGF-2, TGF- β 1) в сочетании с повышением продукции матриксных металлопротеиназ ММП-2, -10, -12 и снижением их тканевых ингибиторов ТИММП-1, -2, -3. Это приводит к редукции сосудистого русла, ремоделированию и уменьшению объема экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) миомы матки. Одновременное подавляющее влияние на паренхиматозный компонент, ангиогенез и ЭЦМ объясняет механизм быстрого, выраженного и пролонгированного уменьшения объема ММ под влиянием УА [1].

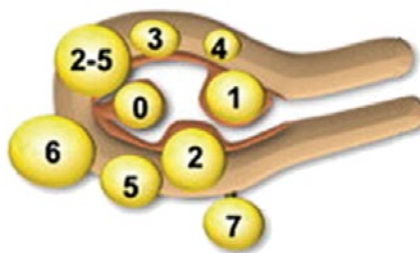
Последние европейские исследования механизма регрессирующего воздействия УА на ММ объясняют еще более тонкие механизмы [6, 7]. Безусловно, ММ гормонально зависима, а прогестерон играет критическую роль в развитии и росте ММ. Но стероидно зависимый рост ММ локально опосредуется цитокинами и факторами роста. В ЭЦМ ММ, в основном обеспечивающим ее рост, повышена экспрессия активина А (аА) — фактора роста из семейства трансформирующего фактора роста соединительной ткани (TGF-бета), активирующего синтез фибронектина (одного из самых значимых компонентов ЭЦМ ММ) и сосуди-

стого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A). В культуре гладкомышечных клеток ММ *in vitro* показана способность УА блокировать аА, его рецепторы и VEGF-A при отсутствии подобного воздействия на неизменный миометрий. То есть дополнительной изученной важной мишенью в сокращении объема ММ при использовании УА может быть аА.

Улипристала ацетат не только оказывает прямое действие на миоматозные узлы — подавляет пролиферацию, гипертрофию, митотическую активность, антиапоптотические механизмы, индуцирует апоптоз, снижает экспрессию VEGF, вызывает склероз и гиалиноз, обеспечивает антифибротический эффект, но и влияет на гипоталамо-гипофизарном уровне: супрессирует гонадотропную функцию и фолликулогенез, сохраняя концентрацию эстрадиола на уровне средней фолликулярной фазы (60–150 пг/мл), вызывая при этом аменорею с помощью прямого действия на эндометрий [4–6]. УА приводит к стойкой аменорее в первые 7–10 дней применения, способствуя вместе с препаратами железа полному купированию анемии за 13 недель [13]. Прямое действие на эндометрий состоит в выраженном спазме спиральных артерий, хотя точный механизм, посредством которого ежедневный прием СМРП препятствует отторжению эндометрия и кровотечению, еще не до конца выяснен.

Последующее наблюдение подгруппы женщин, которые не подверглись хирургическому вмешательству после трехмесячного терапевтического курса, показало, что УА сохраняет свой эффект до шести месяцев после окончания лечения. Исследование PEARL III, проведенное в 18 исследовательских центрах в четырех странах Европы с одобрения руководства по надлежащей клинической практике (GCP) Международной конференции по гармонизации, включало женщин репродуктивного возраста как минимум с одной ММ более 3 см в диаметре, но не более 10 см, обильными менструальными кровотечениями и размером матки менее 16

недель беременности, которые имели показания к операции по поводу ММ. Сто тридцать две пациентки в возрасте 18–48 лет с индексом массы тела от 18 до 40 (кг/м²) и регулярным менструальным циклом в 22–35 дней с уровнем ФСГ до 20 МЕ/л участвовали в исследовании с использованием четырех интермиттирующих курсов трехмесячного лечения УА. Период вне лечения между курсами УА включал одно менструальное кровотечение и начало второго. Конечные точки эффективности и безопасности оценивались после первого курса лечения, после каждого последующего курса лечения и через три месяца после завершения последнего курса лечения. Результаты третьего этапа многоцентровых клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность повторных курсов терапии ММ УА. Так, после первого трехмесячного курса терапии препаратом Эсмия аменорея развивалась в среднем через четверо суток у 79 % женщин, а объем ММ уменьшался на 45 % (от 25 до 66 %). После четырех трехмесячных курсов частота аменореи достигала 90 %, а размеры ММ уменьшались на 72 % объема, что позволило у части пациенток отказаться от хирургического вмешательства в связи со значительным и пролонгированным регрессом миоматозных узлов. В эндометрии у большинства пациенток под влиянием УА развиваются обратимые (в течение нескольких недель даже после четырех курсов терапии) доброкачественные изменения, получившие название РАЕС (PRM Associated Endometrial Changes — изменения эндометрия, ассоциированные с применением модуляторов рецепторов прогестерона), лежащие наряду с ановуляцией в основе аменореи. После прекращения лечения менструация обычно возвращается через 4–5 недель, а уменьшение объема ММ может сохраняться в течение периода не менее шести месяцев. Кроме этого, лечение УА уменьшает боль, связанную с ММ, улучшает качество жизни; не было выявлено никаких проблем в отношении безопасности [11].



В последнем клиническом исследовании PEARL IV [6] вновь изучались эффективность и безопасность повторного 12-недельного курса УА в сутки в качестве интермиттирующей терапии симптоматической миомы матки. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании приняли участие 451 пациентка с симптоматической миомой матки и сильным кровотечением, которые прошли повторные 12-недельные курсы лечения.

Исследование показало, что у 62 % пациенток наблюдалась аменорея. Доля пациенток, у которых был достигнут контроль кровотечения, составил более 80 %. После второго курса лечения среднее уменьшение размеров миомы от исходного уровня составило 54 % объема. Отмечены также повышение качества жизни и устранение болевого синдрома.

Недавно появились данные о первых беременностях после лечения УА. Двадцать одна пациентка планировала зачать по окончании лечения, из них 15 пациенткам (71 %) это удалось; общее количество беременностей равнялось 18, из которых в 12 наблюдениях родились 13 здоровых детей и в шести случаях имел место самопроизвольный аборт на раннем сроке. Из этих 15 пациенток двум не проводилось операций, при этом беременность не была запланированной [15].

Жаком Донне предложены три алгоритма лечения ММ в зависимости от локализации (классификация 2011 года Международной федерации гинекологии и акушерства).

1. Женщинам до 40 лет с симптоматической ММ, деформацией полости матки и бесплодием при миоме типа 0 рекомендуется пере-

резание ножки ММ посредством гистероскопии, при этом не требуется никакого предоперационного лечения. При типе 1 (до 3 см) возможны два варианта: либо гистероскопическая миомэктомия, либо лечение УА в течение одного–двух трехмесячных курсов, за которыми следует гистероскопическая миомэктомия в случае неполного терапевтического эффекта. В большинстве наблюдений гистероскопическая миомэктомия для миом типа 1 проводится относительно легко. Если (как это часто наблюдается) миома относится к первому типу, однако ее размер превышает 3 см, либо если речь идет о миоме второго типа, УА может рекомендоваться в течение одного–двух трехмесячных курсов. Миомы типа 1 и 2 зачастую поддаются лечению в процессе такой предоперационной терапии и уменьшаются в размере. Кроме этого, благодаря их уменьшению возможно проведение операции методом гистероскопии, которая может быть назначена после первого менструального кровотечения, вызванного NETA (10 мг на 10 суток), принимаемого непосредственно после курса лечения УПА [13]. Следует отметить, что в некоторых наблюдениях (если миомы уменьшаются в размере так выражено, что уже не деформируют полость матки) хирургическое вмешательство может не потребоваться. Если миом несколько (от двух до шести) либо они относятся к разным классам (классы 2–5), как это часто бывает, лечение УА может проводиться в виде двух трехмесячных курсов. После этих двух курсов возможны четыре результата.

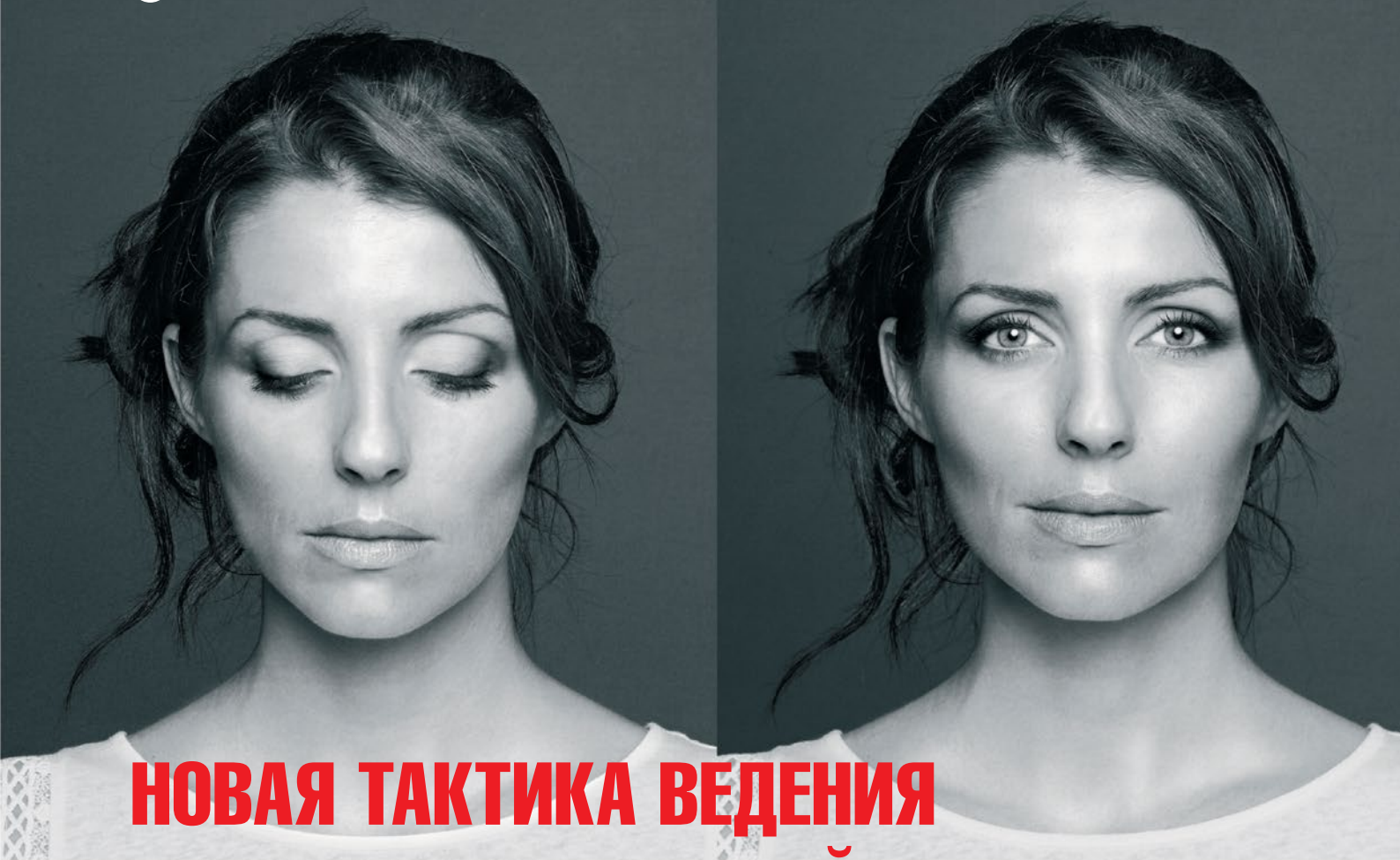
- 1) Выраженная регрессия миомы (более 50 % в объеме). Полость матки больше не деформирована и пациентка может попытаться забеременеть естественным образом либо воспользоваться методикой искусственного оплодотворения (при наличии показаний).
- 2) Регрессия миомы значительная (до 50 % в объеме), однако исходное значение так высоко, что показания к хирургическому вмешательству остаются. В этом

случае благодаря УА операция может проводиться методом лапароскопии, как только уровень гемоглобина нормализуется, что позволяет избежать лапаротомии.

- 3) Регрессия миомы умеренная (более 25 но менее 50 %), однако полость матки остается деформированной. В этом случае следует обсудить с пациенткой два варианта: продолжение лекарственной терапии еще на два трехмесячных курса или проведение операции.
- 4) Регрессия миомы недостаточна — показание к хирургическому вмешательству, исходя из размера и расположения миом, а также потребностей в лечении.

2. Женщины репродуктивного возраста с симптоматическими миомами, не планирующие беременность и желающие сохранить матку. При обнаружении миом типов 0 или 1 может применяться алгоритм, приведенный выше. При наличии миом типа 2, деформирующих полость матки, либо множественных крупных миом (тип 2–5) может быть предложена долгосрочная интермиттирующая терапия, поскольку исследование PEARL-III продемонстрировало, что повторные курсы лечения УА позволяют добиться значительной эффективности. Если после двух трехмесячных курсов лечения регрессия миомы (более 50 %) такова, что у пациентки отсутствуют симптомы, такая пациентка может оставаться под наблюдением до возвращения симптомов. Затем могут быть предложены последующие курсы лечения УА. Пока имеется недостаточное количество данных для определения периода возобновления симптомов, однако по завершении лечения эффект сохраняется [5, 6].

Предлагаемое лечение в определенных наблюдениях весьма эффективно. В самом деле, если у женщины 20 лет обнаружены множественные миомы, и присутствует сильное кровотечение, она может пройти курс лечения УПА не только для восстановления уровня гемоглобина, но также для того, чтобы избежать необходи-



НОВАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

**Эсмия® – первый препарат для долгосрочной
терапии* миомы матки¹**

- Зарегистрирован для курсового лечения¹
- Быстрый, надежный и длительный контроль кровотечений²
- Выраженное и устойчивое уменьшение размеров узлов²
- Меньше побочных эффектов в сравнении с аГнРГ⁴
- **Более 310 000 женщин в 65 странах получили
лечение препаратом Эсмия®³**

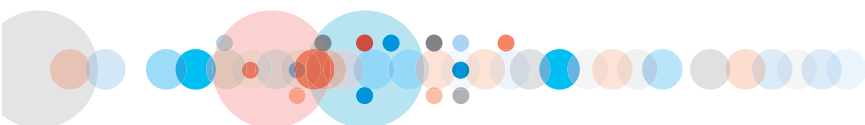
1. ESMYA® SmPC, May 2015. Инструкция по применению лекарственного препарата. Февраль 2016.

2. Donnez J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertility and Sterility®, 2015 [PEARL IV, Part 2].

3. Data on file: IMS data for ESMYA®, 2016.

4. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II). N Engl J Med 2012; 366: 5: 421-432.

* Эсмия® зарегистрирована для предоперационной и курсовой терапии симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, длительность терапии не более 4 курсов.¹



мости хирургического вмешательства. Известно, что миомы часто возникают вновь после миомэктомии (25 % через три года), особенно у молодых пациенток. Благодаря лекарственной терапии становится возможным избежать повторных операций, из-за которых возникают тазовые спайки и последующее бесплодие, а также риск разрыва матки при последующей беременности.

При этом никто не утверждает, что применение УА может устранить все показания к миомэктомии, однако хирургического вмешательства действительно можно избежать в наблюдениях очень хорошего терапевтического эффекта либо отложить до того времени, когда пациентка решит забеременеть. Если уменьшение размеров миомы недостаточно либо кровотечение продолжается, показано хирургическое вмешательство (миомэктомия).

3. Женщины старше 40 лет с симптоматическими миомами. Для женщин в перименопаузе с симптоматическими миомами может быть предложена долгосрочная интермиттирующая терапия. В случае умеренной эффективности (уменьшение более 25 но менее 50%) могут быть предложены еще два курса УА на основе результатов исследования PEARL-IV [8], свидетельствующих о повышении эффективности препарата при повторных курсах терапии. Тем не менее другим возможным вариантом является прекращение лечения УА до повторного возникновения симптомов.

В случае недостаточной эффективности для уменьшения размеров миомы, но хорошего контроля кровотечения может быть целесообразным подождать повторного появления кровотечения. В этом случае имеются три варианта лечения: повторная терапия УА, гистерэктомия или эмболизация маточных артерий. В случае продолжающегося сильного кровотечения (1 % популяции пациенток, проходивших лечение), конечно, показано хирургическое вмешательство. И все же следует отметить, что среди последних появившихся методов лечения [15] УА

имеет доказанную эффективность в терапии ММ [5, 6, 13], и, без сомнения, данный препарат позволит скорректировать нынешний подход к лечению, ориентированный в основном на хирургическое вмешательство. Кроме этого, в настоящем обзоре оценивается место УА в качестве предоперационной подготовки или лечения, позволяющего избежать операции. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих новых алгоритмов и оценки эффективности УА для предотвращения (или, по крайней мере, задержки) повторного появления симптомов.

Итак, долгосрочная интермиттирующая терапия позволяет добиться максимальной эффективности УА. Действительно, контроль кровотечения достигается быстрее после каждого курса, и период достижения аменореи становится короче. С каждым последующим курсом лечения у значительно большего количества пациенток наблюдалось уменьшение объема миомы более чем на 50 %. Поскольку миома по форме ближе всего к сфере (объем: 43 π³), 30-процентное сокращение диаметра равняется уменьшению объема примерно на 65 %.

В заключение следует отметить, что среди последних появившихся методов лечения ММ [15] УА имеет доказанную эффективность в лекарственном лечении миом [5, 6, 13], и, без сомнения, данный препарат позволит скорректировать нынешний подход к лечению, ориентированный в основном на радикальное хирургическое вмешательство.

Список литературы

1. Тихомиров А. А., Манухина Е. И., Вученович Ю. Д., Казенашев В. В., Бражников М. В. Миома матки. Дифференцированный лечебный подход. Учебное пособие для врачей акушеров-гинекологов. Москва, 2015. 84 с.
2. Tan YH, Lethaby A. Preoperative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 11: CD010241.
3. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol. Cell Endocrinol.* 2012; 358: 223–231.

4. PEARL I Study Group. Donnez J, Tatararchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 409–420.
5. PEARL II Study Group. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 421–432.
6. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2015; 103: 519–527.
7. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil. Steril.* 2015; 104: 170–175.
8. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil. Steril.* 2011; 96: 1175–1189.
9. Bestel E, Donnez J. The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2014; 9: 79–92.
10. Courtoy G, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil. Steril.* 2015; 104: 426–434.
11. 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: 556–569.
12. Maruo T, Ohara N, Yoshida S, et al. Lessons learned from the preclinical drug discovery of asoprisnil and ulipristal for non-surgical treatment of uterine leiomyomas. *Expert Opin. Drug Discov.* 2011; 6: 897–911.
13. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil. Steril.* 2014; 102: 640–648.
14. Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 921–934.
15. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2014; 102: 1404–1409.

