

Janina Markowska<sup>1</sup>, Bartosz Kasprzak<sup>2</sup>, Piotr Paprzycki<sup>3</sup>

## Octan uliprystalu w leczeniu mięśniaków macicy – pomost między farmakoterapią a chirurgią

Ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids – a bridge between pharmacology and surgery

Улипристала ацетат в лечении миомы матки – это мост между медикаментозной терапией и хирургией

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska. Kierownik: prof. zw. dr. hab. n. med. Leszek Kubisz

<sup>3</sup> Wielkopolskie Centrum Onkologii, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Oddział Ginekologii Onkologicznej, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, tel.: +48 61 854 90 20, faks: +48 61 854 90 13, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

<sup>1</sup> Clinic of Oncology, Department of Gynecologic Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland. Head of the Department: Professor Rodryg Ramlau, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Biophysics, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland. Head of the Department: Professor Leszek Kubisz, PhD

<sup>3</sup> WCO Greater Poland Cancer Centre, Poznań, Poland

Correspondence: Professor Janina Markowska, MD, PhD, Department of Gynecologic Oncology, Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, Poland, tel.: +48 61 854 90 20, fax: +48 61 854 90 13, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

### Streszczenie

Mięśniaki są jedną z najczęstszych przyczyn niepłodności i poronień. Z patogenezą tych łagodnych nowotworów wiąże się wiele czynników – przede wszystkim hormony płciowe i ich receptory, zmiany ekspresji pewnych cytokin i czynników wzrostu oraz czynniki genetyczne. Hormony płciowe, zwłaszcza estrogeny, odgrywają kluczową rolę w rozwoju mięśniaków, o czym świadczy ich rozwój w okresie rozrodczym kobiet i regresja w menopauzie. Inne badania wykazały, że mięśniaki mogą być dziedziczne. Objawy kliniczne są różne, zależą od lokalizacji i rozmiaru guza. Mięśniaki podśluzówkowe mogą powodować masywne krwawienia miesiączkowe i być przyczyną niedokrwistości, zaś powiększone mięśniaki bywają źródłem bólu i uczucia ucisku w obrębie miednicy. Istnieje wiele możliwości leczenia mięśniaków: embolizacja tętnic macicznych, zabieg miomektomii, leczenie farmakologiczne (analogi gonadoliberyny, antyestrogeny i antyprogestageny). Ze względu na rosnącą liczbę opcji terapeutycznych decyzje kliniczne dotyczące rodzaju leczenia stają się coraz trudniejsze. Octan uliprystalu został zarejestrowany w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy. Jest już dostępny w ponad 30 krajach, występuje pod nazwami Esmya, Inisia czy Fibrystal. Opublikowano pierwsze doniesienia o porodach po leczeniu tą nową substancją. W artykule przedstawiono przypadek 30-letniej nieródki, u której po trzymiesięcznym leczeniu octanem uliprystalu udało się wykonać całkowitą miomektomię.

**Słowa kluczowe:** mięśniaki, octan uliprystalu, miomektomia

### Abstract

Myomas are a common cause of infertility and miscarriages. Their pathogenesis is multifactorial. It includes sex-hormones and their receptors, change of expression of cytokines and growth factors as well as epigenetics. Sex-hormones, mainly estrogens, play a key role in the development of myomas, which can be observed by their development in the fertility period and their regression during menopause. Other research has shown that myomas can be hereditary. The clinical symptoms of myomas vary depending on their localization and size. Submucosal myomas may cause massive menstrual bleeding and may be the cause of anemia. Enlarged myomas can be the source of pain and pressure symptoms within the pelvis; they may also be responsible for infertility and miscarriages. There are many options for the treatment of myomas – uterine artery

embolization, operative myomectomy or pharmacological treatment (gonadoliberin analogues, anti-estrogens and anti-progestagens). With more treatment options available, clinical decisions are harder. A new drug – ulipristal acetate – has been registered for the preoperative treatment of uterine fibroids. It is already present in more than 30 countries, registered as Esmya, Inisia or Fibristal. The first reports of pregnancies after using this drug have been described. The article presents a case of a 30-year-old woman, gravida 0, para 0, who was admitted for myomectomy. A three-month Esmya treatment was administered followed by a successful myomectomy – we present the results of this treatment.

**Key words:** myomas, ulipristal acetate, myomectomy

## Содержание

Миомы являются одним из наиболее распространенных причин бесплодия и выкидышей. С патогенезом этих доброкачественных опухолей связан ряд факторов – прежде всего половые гормоны и их рецепторы, изменения экспрессии определенных цитокинов и факторов роста, а также генетических факторов. Половые гормоны, особенно эстрогены, играют ключевую роль в развитии миомы, о чем свидетельствует их развитие у женщин детородного возраста и регресс в период менопаузы. Другие исследования показали, что миома может быть наследственной. Клинические симптомы отличаются в зависимости от расположения и размера опухоли. Подслизистые миомы могут вызвать сильное менструальное кровотечение и являться причиной анемии, а увеличенные миомы часто являются источником боли и сжатия в области таза. Существует множество вариантов лечения миомы: эмболизация маточных артерий, миомэктомия, фармакотерапия (аналоги гонадолиберина, антиэстрогена и антипрогестагена). В связи с возрастающим количеством терапевтических возможностей клинические решения, касающиеся вида лечения, становятся все более трудными. Улипристала ацетат зарегистрирован в предоперационном лечении миомы матки. Он уже доступен в более чем 30 странах и встречается под названиями Esmya, Inisia или Fibristal. Опубликованы первые отчеты по родам после лечения с помощью этого нового вещества. В статье представлен случай 30-летней нерожавшей женщины, у которой после трехмесячного лечения улипристалом ацетата удалось повести полную миомэктомию.

**Ключевые слова:** миома, улипристала ацетат, миомэктомия

## MIĘŚNIAKI MACICY

Mięśniaki macicy są łagodnymi nowotworami występującymi u co najmniej 20–25% kobiet między 30. a 40. rokiem życia<sup>(1,2)</sup>. Wieloletnie badania wykazały, że z patogenezą i rozwojem mięśniaków wiąże się wiele czynników – przede wszystkim hormony płciowe i ich receptory, zmiany ekspresji pewnych cytokin i czynników wzrostu oraz czynniki genetyczne<sup>(3–5)</sup>. Hormony płciowe, zwłaszcza estrogeny, odgrywają kluczową rolę w rozwoju mięśniaków, o czym świadczy ich rozwój w okresie rozrodczym kobiet i regresja w menopauzie<sup>(1,2)</sup>. Działanie mutagenne estrogenów związane jest z ekspresją cytokin, które regulują procesy wzrostu i różnicowania oraz apoptozę w mięśniakach. Stwierdzono, że TGF (*transforming growth factor*), a zwłaszcza jego izoforma TGF-β, ma wysoką ekspresję w mięśniakach w porównaniu z komórkami *myometrium* – podobnie jak leptyna i jej receptor – co promuje rozwój guzów<sup>(4,6)</sup>. Wykazano, iż polimorfizm genów kodujących enzymy COMT (katecholo-O-metylo-transferaza) i CYP17 powoduje zmiany w syntezie i metabolizmie estrogenów oraz ich receptorów, co wpływa na biologiczną zdolność estrogenów do tworzenia mięśniaków. W 1995 roku wykryto, że również progesteron i jego receptory biorą udział w stymulacji wzrostu mięśniaków – wpływają na ich aktywność mitotyczną<sup>(7,8)</sup>. Czynnikiem wzrostu IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) także stymuluje wzrost komórek mięśniaka i hamuje apoptozę w jego komórkach<sup>(9)</sup>.

## UTERINE FIBROIDS

Myomas are benign tumors that are present in at least 20–25% women in their thirties and forties<sup>(1,2)</sup>. Long-term studies have shown that the pathogenesis and development of myomas are multifactorial. They include sex-hormones and their receptors, change of expression of cytokines and growth factors as well as epigenetics<sup>(3–5)</sup>. Sex-hormones, mainly estrogens, play a key role in the development of myomas, which can be observed by their development in the fertility period and their regression during menopause<sup>(1,2)</sup>. The mutagenic action of estrogens is linked to the expression of cytokines which regulate growth, differentiation processes and apoptosis in myomas. It has been found that TGF (*transforming growth factor*), and its isoform TGF-β have a higher expression in myomas compared with myometrial cells – as in leptin and its receptor. Together, they promote the development of myomas<sup>(4,6)</sup>. It has been shown that polymorphism of genes coding COMT (catechol-O-methyltransferase) enzyme and CYP17 induces changes in the synthesis and metabolism of estrogens and their receptors, thus acting on the biological activity of estrogens to promote the growth of myomas. In 1995, it was discovered that progesterone and its receptors play a key role in the stimulation of myoma growth by acting on their mitotic activity<sup>(7,8)</sup>. Data has been published

W innych badaniach ustalono dziedziczne występowanie mięśniaków, w tym ich częstsze pojawianie się u nosicielek mutacji w genie *NBS1* (*Nijmegen breakage syndrome*, zespół Nijmegen)<sup>(10,11)</sup>. Objawy kliniczne mięśniaków macicy zależą zarówno od ich lokalizacji, jak i wielkości. Mięśniaki podśluzówkowe powodują obfite krwawienia miesięczkowe, często będące przyczyną anemii. Olbrzymie mięśniaki są natomiast powodem objawów uciskowych i bólów w miednicy mniejszej oraz mogą być związane z niepowodzeniami rozrodu, takimi jak niepłodność i poronienia<sup>(1,3,12)</sup>.

## MOŻLIWE OPCJE TERAPEUTYCZNE

Mięśniaki macicy mogą być leczone na wiele sposobów. Obecnie wyróżnia się trzy opcje terapeutyczne. Warto rozważyć embolizację tętnic macicznych lub leczenie farmakologiczne, jednak terapie te nie pozwalają w pełni wykluczyć nowotworu złośliwego. Bezpieczeństwo onkologiczne wymaga pobrania materiału histopatologicznego – możliwość ta istnieje jedynie podczas leczenia operacyjnego.

Pojawiły się również doniesienia na temat terapii zogniskowaną wiązką ultradźwięków (*magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery*, MRgFUS) oraz laparoskopowej okluzji tętnic macicznych (*laparoscopic uterine artery occlusion*, LUAO).

Obecnie istnieje niewiele wytycznych dotyczących leczenia mięśniaków macicy; najnowsze pochodzą z Francji i zostały opublikowane w 2012 roku przez Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)<sup>(13)</sup>. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) ostatni raz zaktualizowało opcje leczenia w 2003 roku<sup>(14)</sup>. Interesującym dokumentem jest wspólna opinia Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und

that IGF-1 (insulin-like growth factor 1) also stimulates the growth of myomas by inhibiting apoptosis<sup>(9)</sup>.

Other research has shown that myomas can be hereditary. They are more common in *NBS1* (Nijmegen breakage syndrome) gene mutation carriers<sup>(10,11)</sup>. Clinical symptoms of myomas vary depending on their localization and size. Submucosal myomas may cause massive menstrual bleeding and may be the cause of anemia. Enlarged myomas can be the source of pain and pressure symptoms within the pelvis, and they can be responsible for infertility and miscarriages<sup>(1,3,12)</sup>.

## TREATMENT OPTIONS

Uterine fibroids can be treated in many ways. Currently, there are three main paths to choose from. Uterine artery embolization or pharmacological treatment can be considered, although a malignancy can never be ruled out in such therapies. For oncological safety, histopathological material needs to be obtained; such a possibility exists only with operative treatment which is the third option that needs to be considered.

Except for the above-mentioned options, magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) or laparoscopic uterine artery occlusion (LUAO) can be considered although there is still insufficient data on these techniques.

There are currently only few guidelines for uterine fibroid treatment worldwide, the latest of which were issued by the Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) in 2012<sup>(13)</sup>. The latest update of the treatment options of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) comes from 2003<sup>(14)</sup>. A very interesting joint statement was published by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine

Metoda <i>Method</i>	Korzyści <i>Advantages</i>	Ograniczenia <i>Disadvantages</i>	Wpływ na płodność <i>Effect on fertility and sterility</i>
Leczenie farmakologiczne (agoniści GnRH; agoniści GnRH, selektywne modulatory receptora progesteronowego – SPRMs ( <i>selective progesterone receptor modulators</i> )) <i>Pharmacological (GnRH agonists, GnRH agonists+estrogen/progestin, anti-progesterone and selective progesterone receptor modulators – SPRMs)</i>	Leczenie nieoperacyjne <i>Non-surgical treatment</i>	Brak materiału histopatologicznego, często efekt tymczasowy <i>No histopathological material, often temporary treatment</i>	Brak <i>None</i>
Leczenie operacyjne (miomektomia, histerektomia, mioliza) <i>Operative (myomectomy, hysterectomy, myolysis)</i>	Ostateczna terapia (histerektomia), zachowanie rozrodczości (miomektomia) <i>Final therapy in the case of hysterectomy, fertility preservation in the case of myomectomy</i>	Śmiertelność okołoperacyjna, nawroty mięśniaków (po miomektomii), zrosty (po miomektomii) <i>Surgical morbidity, myoma recurrence (myomectomy), adhesions (myomectomy)</i>	Utrata macicy (histerektomia), ryzyko rozerwania macicy lub zrostów (miomektomia, mioliza) <i>Complete loss (in the case of hysterectomy), risk of uterine rupture or adhesions, pathological development of placenta (myomectomy and myolysis)</i>
Embolizacja tętnic macicznych <i>Uterine artery embolization</i>	Brak konieczności otwarcia jamy brzusznej, brak utraty krwi <i>No opening of the abdominal cavity, no blood loss</i>	Wysoki koszt, ekspozycja na promieniowanie, często konieczność wtórnych zabiegów <i>High cost, radiation exposure, often secondary interventions needed</i>	Niewielka ilość danych (opisywano przypadki nieprawidłowego zagnieżdżenia łożyska i zwiększonego krwawienia poporodowego) <i>Insufficient data, although placentation disorders and increased postpartum bleeding have been reported</i>

Tab. 1. Możliwości terapeutyczne w leczeniu mięśniaków  
 Tab. 1. Therapeutic options

Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) oraz Berufsverband der Frauenärzte (BVF) na temat octanu uliprystalu<sup>(15)</sup>. Jest to nowy modulator receptora progesteronu, zarejestrowany w leczeniu przedoperacyjnym. Poniżej zaprezentowano aktualne doniesienia na temat leku i opis przypadku.

### OCTAN ULIPRYSTALU – AKTUALNE DONIESIENIA

Octan uliprystalu (*ulipristal acetate*, UPA), znany również jako PGL4001, jest selektywnym modulatorem receptora progesteronu. Do grupy tej należą także: asoprisnil (J867), octan telapristonu, mifepriston (RU-486), CP8947. Octan uliprystalu został zarejestrowany w ponad 30 krajach i jest sprzedawany pod nazwami handlowymi Esmya, Inisia czy Fibrystal.

Opublikowano wyniki dużych badań (PEARL I, II, III) wskazujących na złagodzenie objawów mięśniaków macicy dzięki zastosowaniu tej substancji<sup>(16-18)</sup>. W badaniu PEARL I placebo zostało porównane z UPA – nie zaobserwowano supresji poziomu estradiolu, a w 13. tygodniu w grupie kobiet przyjmujących 5 mg UPA pod kontrolą było 91% krwawień macicznych. W badaniu PEARL II porównano UPA z analogami GnRH – wykazano utrzymanie zmniejszonych rozmiarów mięśniaków po pół roku od leczenia, ponadto nie odnotowano supresji estrogenów w przypadku UPA. W badaniu PEARL III powtarzano trzymiesięczne kursy po 10 mg octanu uliprystalu dziennie aż do czterech kursów. Są już dostępne wyniki badania PEARL IV<sup>(19)</sup>. Jako hipotezę przyjęto, że nie będzie istotnej statystycznie różnicy w zakresie braku miesiączki między dawkami 5 mg i 10 mg dziennie. Z rezultatów badania płynie wniosek, że istnieje możliwość zastosowania dawki 5 mg jako kontynuacji leczenia w celu zmniejszenia objawów. W badaniu tym jedynym poważnym działaniem octanu uliprystalu było częściowe wydalanie mięśniaka. Opisano trzy przypadki hiperplazji i jeden przypadek gruczolakoraka endometrium, jednak gruczolakorak ten został wykryty przez jednego z trzech histopatologów przed rozpoczęciem leczenia, więc należy go rozważać jako schorzenie powstałe przed terapią. Efekty uboczne to uderzenia gorąca, bóle głowy, torbiele jajników, zawroty głowy, nudności, bóle mięśniowe i zmęczenie.

Przeprowadzono również ciekawe badanie porównujące leczenie octanem uliprystalu z embolizacją tętnic macicznych<sup>(20)</sup>. Mięśniaki były analizowane za pomocą badania dopplerowskiego 3D. Badanie wykazało podobną redukcję objętości guzów, jednak przepływy były mniejsze w przypadku embolizacji.

Pojawiły się ponadto doniesienia o pomyślnych porodach po leczeniu octanem uliprystalu. Luyckx i wsp. odnotowali 18 porodów w grupie 21 pacjentek<sup>(21)</sup>. W grupie tej sześciu kobietom nie udało się zająć w ciążę. U jednej z matek przyjmującej octan uliprystalu przez 36 dni na początku ciąży zdiagnozowano wewnątrzmacicznie płód z nerką ektopową, nie obserwowano jednak późniejszych komplikacji. Dziecko było pod kontrolą pediatry, nie zaistniała konieczność

(DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF) on ulipristal acetate (UPA)<sup>(15)</sup>. This is a new progesterone receptor modulator that has been registered for preoperative treatment. Below we present the current findings on this drug and our case study.

### ULIPRISTAL ACETATE – CURRENT FINDINGS

Ulipristal acetate (UPA), also known as PGL4001, is a selective progesterone receptor modulator. This group includes drugs such as: asoprisnil (J867), telapristone acetate, mifepristone (RU-486), CP8947. So far, UPA has been registered in more than 30 countries and is sold as Esmya, Inisia or Fibrystal. Large studies on PGL4001 Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata (PEARL I, II, III) have been published<sup>(16-18)</sup>. In the PEARL I study, placebo was compared with UPA. No estradiol suppression was observed, and in the group of women receiving 5 mg of UPA, the treatment of 91% of uterine bleeding was already under control at week 13. The PEARL II study, which compared UPA with GnRH analogues, showed more persistent shrinkage of uterine fibroids six months post-treatment and the absence of estrogen suppression in the case of UPA. The PEARL III study consisted in repeated 3-month courses of 10 mg of UPA daily up to 4 courses. Moreover, the results of the PEARL IV study are already in press<sup>(19)</sup>. The null hypothesis was that there would be no significant difference in amenorrhea between 5 mg and 10 mg daily dose. The conclusion from the study was that the 5-mg dose approved for preoperative use should be considered for future long-term symptom management. In this study, the only serious adverse effect related to UPA treatment was partial expulsion of leiomyoma. Three cases of hyperplasia were also reported. There was one case of endometrial adenocarcinoma, but it had already been observed by one of three pathologists prior to treatment, so it should be considered as a preexisting condition. Other minor adverse effects that are known are hot flushes, headache, functional ovarian cysts, vertigo, nausea, acne, sweating, muscle pain and tiredness. Another interesting study compared UPA treatment with uterine artery embolization (UAE)<sup>(20)</sup>. Fibroids were analyzed using 3D Power Doppler (3D-PD). The study showed that similar reductions in fibroid volume could be expected after UPA and UAE, although UPA demonstrated a lower decrease in 3D-PD indices than UAE.

There have also been reports of successful pregnancies after UPA treatment. Eighteen pregnancies were reported by Luyckx *et al.* from a group of 21 patients<sup>(21)</sup>. In this group, six women did not manage to conceive. One of the mothers who took UPA for 36 days at the beginning of pregnancy had in utero diagnosis of a fetus with ectopic kidney, but no complications were noted during pregnancy. After delivery, the baby's renal function was normal. A follow-up was made by a pediatrician and no further treatment was required. It is significant that the authors of this study recommend

dalszego leczenia. Co ważne, autorzy doniesienia zalecają cięcie cesarskie w przypadku mnogich głębokich nacięć lub dużych mięśniaków. Kolejny opisany przypadek pomyślnego porodu dotyczył 37-letniej pacjentki z Hiszpanii<sup>(22)</sup>.

W przypadku histerektomii albo biopsji endometrium należy poinformować patomorfologa o zastosowanym leczeniu octanem uliprystalu, ponieważ u 10–15% pacjentek obserwuje się pogrubienie endometrium (>16 mm w badaniu ultrasonograficznym i rezonansie pod koniec leczenia)<sup>(23,24)</sup>. Zmiany te opisuje się angielskim skrótem PAEC (*PRM-associated endometrial changes*)<sup>(25)</sup>. Ustępują one po powrocie miesiączki i zaprzestaniu leczenia.

## OPIS PRZYPADKU

W październiku 2013 roku u 30-letniej pacjentki (nieródka o BMI 29,1) rozpoznano mięśniaka macicy wielkości 117 × 96 × 95 mm. Po trzymiesięcznym leczeniu preparatem Esmya guz zmniejszył się do wymiarów 105 × 60 × 55 mm. Pacjentka została przyjęta na oddział z mięśniakiem wielkości 90 × 60 × 45 mm, powodującym objawy ucisku na pęcherz moczowy. W ocenie ginekologicznej szybki wzrost guza w czasie sześciu miesięcy nasuwał wątpliwości co do oceny histologicznej; oceniono, że stanowi on przeszkodę w prokreacji.

Po przygotowaniu do operacji otwarto jamę brzuszną. Stwierdzono dużego mięśniaka na przedniej ścianie macicy. Obydwa jajniki były makroskopowo niezmienione, odnotowano liczne zrosty.

Śródoperacyjne badanie histologiczne wykazało mięśniaka, co znalazło potwierdzenie w wynikach badania końcowego. Wymiary usuniętego guza to 90 × 60 × 50 mm. Pacjentka w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu. W czwartym tygodniu po operacji macica miała prawidłową wielkość.

## OMÓWIENIE

Duże mięśniaki macicy nie tylko powodują objawy uciskowe i często ból w miednicy mniejszej, lecz także są przyczyną niepowodzeń rozrodu: niepłodności i poronień<sup>(26,27)</sup>. Według Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu mięśniaki są w 5–10% odpowiedzialne za niepłodność<sup>(28)</sup>. Zdaniem położników opisywana pacjentka – nieródka pragnąca urodzić dziecko – nie miała wielkich szans na powodzenie rozrodu. Dodatkowym czynnikiem była nadwaga (BMI wynosiło 29,1). U kobiet z nadwagą częściej rozwijają się mięśniaki, na co wskazuje surowicze stężenie ich leptyny oraz TNF-α uwalnianych z nadmiernej liczby adipocytów<sup>(6,29)</sup>.

Wśród wielu sposobów leczenia, zwykle nieefektywne, wymienia się analogi gonadoliberyny, antyestrogeny i antyprogestageny<sup>(30)</sup>. W ostatnich latach uważa się, że za wzrost mięśniaków macicy odpowiadają progesteron i jego receptory oraz drogi sygnalizowania, dlatego wprowadzono leczenie octanem uliprystalu, który moduluje

cesarean sections in cases of multiple deep incisions or large fibroids. Another successful pregnancy of a 37-year-old patient has been described in Spain<sup>(22)</sup>.

Of particular significance in UPA treatment is the fact that a pathologist should be informed about UPA treatment when hysterectomy or endometrial biopsy specimens are sent for histological examination since in 10–15% of patients, thickening of the endometrium (>16 mm in ultrasound or MRI at the end of treatment) is observed with ulipristal acetate<sup>(23,24)</sup>. These changes are known as “PRM (progesterone receptor modulators)-associated endometrial changes” (PAEC) and have already been described<sup>(25)</sup>. The thickening reverses when menstrual periods resume and treatment is stopped.

## CASE STUDY

In October 2013, the patient at the age of 30, gravida 0, para 0, with a BMI of 29.1 was diagnosed with a uterine myoma measuring 117 × 96 × 95 mm. The patient was treated with Esmya for 3 months and the tumor shrank to 105 × 60 × 55 mm.

The patient was then admitted to our Department with a myoma already measuring 90 × 60 × 45 mm in ultrasound examination. It caused symptoms of pressure on the urinary bladder. In gynecologic assessment, its growth in 6 months was histologically doubtful and it was the probable cause of infertility.

After preoperative treatment, the abdominal cavity was opened. A large myoma was found on the anterior wall of the uterus, both ovaries were macroscopically unchanged, there were many adhesions.

The intraoperative histopathological examination revealed a myoma without atypical cells, which was confirmed in the final examination. The dimensions of the removed myoma were 90 × 60 × 50 mm. The patient was discharged from the hospital in a good condition. In the fourth week after surgery, the uterus was of a normal size.

## DISCUSSION

Large myomas may cause not only pain within the pelvis and a feeling of pressure on the bladder, but they can also be the reason of infertility and miscarriages<sup>(26,27)</sup>. According to the American Society for Reproductive Medicine, myomas may be responsible for infertility in 5 to 10% of cases<sup>(28)</sup>. According to obstetricians, the chances of fertility in the patient presented above (gravida 0, para 0 who wanted to have a child) were low. Another important factor was her excess weight because her BMI was 29.1. In overweight patients, myomas develop more often, which may be linked to a higher concentration of leptin and TNF-α secreted from a greater number of adipocytes<sup>(6,29)</sup>.

There are many options for myoma treatment: gonadoliberin analogues, anti-estrogens and anti-progestagens, but they are usually ineffective<sup>(30)</sup>. In recent years, it has been

receptor progesteronowy. U przedstawionej pacjentki stosowanie octanu uliprystalu pozwoliło na wyłuszczenie dużego mięśniaka, zachowanie macicy i – autorzy mają nadzieję – zdolności do prokreacji.

W przypadku kobiet niemających planów prokreacyjnych lub będących w wieku pomenopauzalnym trzeba, z myślą o bezpieczeństwie onkologicznym, rozważyć całkowitą histerectomię. Jeżeli tylko istnieje taka możliwość, zawsze należy pobierać materiał do badania histopatologicznego.

#### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

#### Piśmiennictwo / References

- Wallach EE, Vlahos NF: Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 393–406.
- Stewart EA: Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357: 293–298.
- Parker WH: Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87: 725–736.
- Arici A, Sozen I: Transforming growth factor- $\beta$ 3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000; 73: 1006–1011.
- Denschlag D, Bentz EK, Hefler L *et al.*: Genotype distribution of estrogen receptor- $\alpha$ , catechol-O-methyltransferase, and cytochrome P450 17 gene polymorphisms in Caucasian women with uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2006; 85: 462–467.
- Markowska A, Belloni AS, Rucinski M *et al.*: Leptin and leptin receptor expression in the myometrium and uterine myomas: is leptin involved in tumor development? *Int J Oncol* 2005; 27: 1505–1509.
- Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ: Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 14–18.
- Ishikawa H, Ishi K, Serna VA *et al.*: Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2010; 151: 2433–2442.
- Gao Z, Matsuo H, Wang Y *et al.*: Up-regulation by IGF-I of proliferating cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression in human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5593–5599.
- Gross KL, Morton CC: Genetics and the development of fibroids. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 335–349.
- Czapczak D, Markowska A, Piątkowska M *et al.*: Nosicielstwo mutacji w eksonie 6 genu *NBS1* a ryzyko zachorowania na mięśniaki macicy. *Nowotwory* 2011; 61: 109–113.
- Catherino WH, Eltoukhi HM, Al-Hendy A: Racial and ethnic differences in the pathogenesis and clinical manifestations of uterine leiomyoma. *Semin Reprod Med* 2013; 31: 370–379.
- Marret H, Fritel X, Ouldamer L *et al.*; CNGOF (French College of Gynecology and Obstetrics): Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165: 156–164.
- Lefebvre G, Vilos G, Allaire C *et al.*: The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 396–418.
- Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C *et al.*: Ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids and myoma-related hypermenorrhea joint statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF). *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2013; 10 (Special Issue 1): 82–101.

thought that the growth of uterine myomas is mediated by progesterone, its receptors and transduction pathways. That is why UPA treatment, which modulates the progesterone receptor, can be effective. In this patient's case, the use of UPA enabled myomectomy of a large myoma with the preservation of the uterus and – we hope – the preservation of the ability to give birth.

Additionally, whenever there are no procreative plans or when the patient is at a postmenopausal stage, hysterectomy should be considered for oncological safety. Moreover, proper histopathological material should be always obtained if such a possibility exists.

#### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.*

- Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P *et al.*; PEARL I Study Group: Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–420.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F *et al.*; PEARL II Study Group: Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–432.
- Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J *et al.*; PEARL III and PEARL III Extension Study Group: Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–1573.e1–18.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O: Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103: 519–527.e3.
- Czuczwar P, Wozniak S, Szkodziak P *et al.*: Influence of ulipristal acetate therapy compared with uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by three-dimensional ultrasound: prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 744–750.
- 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.
- Monleón J, Martínez-Varea A, Galliano D *et al.*: Successful pregnancy after treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014; 2014: 314587.
- Esmya – Summary of Product Characteristics, April 2014.
- Fibristal – Product Monograph, June 19, 2013.
- Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L *et al.*: The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21: 591–598.
- Yoshimo O, Hayashi T, Osuga Y *et al.*: Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Hum Reprod* 2010; 25: 2475–2479.
- Bulletti C, De Ziegler D, Polli V *et al.*: The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 441–445.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 1: S111–S116.
- Nair S, Al-Hendy A: Adipocytes enhance the proliferation of human leiomyoma cells via TNF- $\alpha$  proinflammatory cytokine. *Reprod Sci* 2011; 18: 1186–1192.
- Chegini N, Ma C, Tang XM *et al.*: Effects of GnRH analogues, 'add-back' steroid therapy, antiestrogen and antiprogesterins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor- $\beta$  expression. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 1071–1078.