

## Farmakoterapia mięśniaków macicy

### The pharmacotherapy of uterine fibroids

Sławomir Woźniak<sup>1</sup>, Bronisława Pietrzak<sup>2</sup>, Tomasz Paszkowski<sup>1</sup>, Stanisław Radowicki<sup>3</sup>,  
Leszek Pawelczyk<sup>4</sup>, Mirosław Wielgość<sup>2</sup>

<sup>1</sup>III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Mięśniaki macicy są najbardziej rozpowszechnioną formą nienabłonkowych, niezłośliwych nowotworów macicy. Są to monoklonalne guzy mięśniówki macicy zbudowane z dużej ilości macierzy zewnątrzkomórkowej zawierającej kolagen, fibronektynę oraz proteoglikany. Dostępne wyniki badań epidemiologicznych nie precyzują dokładnie częstości występowania mięśniaków macicy. Szacuje się, że u kobiet w wieku prokreacyjnym występują u 20–50% badanych, jednocześnie obserwuje się wzrost częstości występowania tej patologii do 70% w populacji kobiet w wieku około 50 lat oraz do 80% u kobiet rasy czarnej. U kobiet w wieku prokreacyjnym około 30% mięśniaków może dawać objawy kliniczne w postaci nieprawidłowych krwawień z macicy skutkujących anemizacją pacjentki. Diagnostyka krwawień w tej populacji kobiet powinna być pogłębiona w celu wykluczenia przerostu błony śluzowej macicy oraz raka endometrium. Duże mięśniaki macicy mogą powodować objawy dysfunkcji jelit oraz pęcherza moczowego. Objawami mięśniaków mogą też być bolesne miesiączki, niecykliczny ból w obrębie miednicy mniejszej, niepłodność oraz nawracające poronienia. Należy podkreślić, że nieprawidłowe krwawienia miesięczkowe wywoływane przez mięśniaki na ogół ustępują samoistnie w okresie menopauzy, a stopień nasilenia objawów uciskowych zmniejsza się w tym czasie wraz z fizjologicznym procesem stopniowej inwolucji mięśniaków po menopauzie [1–3].

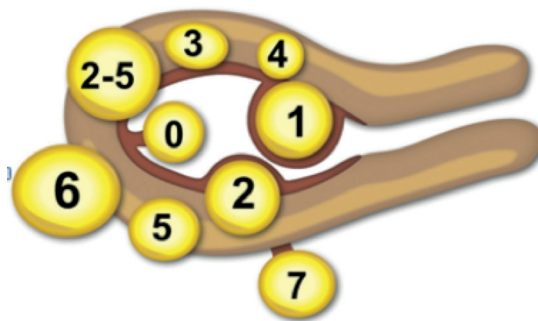
Mięśniaki macicy najczęściej są diagnozowane u kobiety w okresie rozrodczym podczas rutynowego badania ginekologicznego, gdy diagnozuje się powiększoną macicę lub guz w zakresie miednicy mniejszej albo gdy pacjentka zgłasza obfite krwawienia z jamy macicy.

Badanie ultrasonograficzne stanowi podstawowy test potwierdzający, pozwalający na różnicowanie mięśniaków z guzami jajników oraz ciężarną macicą.

W piśmiennictwie można znaleźć różne rodzaje klasyfikacji mięśniaków [4–6]. Pomimo pewnych różnic, wszystkie uwzględniają stopień zniekształcenia prawidłowej ściany mięśnia macicy przez wzrastający mięśniak. W ostatnim czasie Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (FIGO, *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) opublikowała własną klasyfikację. Opisano w niej 8 klas mięśniaków, w tym mięśniaki hybrydowe (połączenie 2 typów mięśniaków) (ryc. 1). Ponieważ często u tej samej pacjentki można zdiagnozować różne rodzaje mięśniaków, klasyfikacja ta oferuje bardziej reprezentatywną mapę ich dystrybucji [7].

Histerektomia zapewnia najbardziej skuteczny sposób leczenia mięśniaków macicy oraz eliminuje ryzyko powstawania nowych, ale ten sposób terapii często jest nie do zaakceptowania dla wielu kobiet. Wybór oszczędzającego sposobu leczenia jest uzależniony od wielkości, liczby oraz lokalizacji mięśniaków, a przede wszystkim występujących objawów klinicznych z nimi związanych. W każdym indywidualnym przypadku należy też brać pod uwagę plany prokreacyjne pacjentki.

W porównaniu z laparotomią i minilaparotomią zaletami technik laparoskopowych są między innymi krótszy pobyt w szpitalu oraz mniejsze nasilenie bólu pooperacyjnego zgłaszanego przez pacjentki [8]. W przypadku występowania mięśniaków dużych rozmiarów techniki laparoskopowe wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia pooperacyjnej rozsiaanej mięśniakowatości. Do-



SM ( <i>submucosal</i> ) – mięśniak podśluzówkowy	0	Mięśniak podśluzówkowy w jamie macicy
	1	Mięśniak zlokalizowany w jamie macicy, ale < 50% jego wymiaru jest umiejscowione śródściennie
	2	Mięśniak zlokalizowany w jamie macicy, ale ≥ 50% jego wymiaru jest umiejscowione śródściennie
O ( <i>other</i> ) – inny	3	Mięśniak mający kontakt z endometrium, zlokalizowany w 100% śródściennie
	4	Mięśniak śródścienny
	5	Mięśniak zlokalizowany podsurowicówkowo, ale ≥ 50% jego wymiaru jest umiejscowione śródściennie
	6	Mięśniak zlokalizowany podsurowicówkowo, ale < 50% jego wymiaru jest umiejscowione śródściennie
	7	Mięśniak podsurowicówkowy uszypułowany
	8	Inne lokalizacje (np. mięśniak szyjkowy, mięśniak „pasożytniczy” – mięśniak, który wyrasta z otrzewnej pokrywającej inny narząd niż macica)
<i>Hybrid leiomyomas</i> – mięśniak hybrydowy – tzn. mięśniak modelujący jednocześnie endometrium oraz surowicówkę macicy	Dwa numery są wymienione razem i oddzielone myślnikiem. Pierwsza cyfra określa stopień kontaktu z endometrium, a druga stopień kontaktu mięśniaka z surowicówką. Przykład poniżej:	
	2-5	Opisany mięśniak jest mniej niż połową swojego wymiaru zlokalizowany podsurowicówkowo oraz mniej niż połową swojego wymiaru zlokalizowany podśluzówkowo

Rycina 1. FIGO – klasyfikacja mięśniaków [9]

nez i wsp. proponują następujące kryteria kwalifikacji pacjentek do oszczędzających zabiegów operacyjnych:

- laparoskopową myomektomię należy rozważyć, gdy:
  - mięśniaki mają wielkość < 10–12 cm,
  - występują nie więcej niż 3 lub 4 śródściennie mięśniaki,
  - występują śródściennie mięśniaki wielkości > 3–5 cm zniekształcające jamę macicy w przypadku pacjentek leczonych z powodu niepłodności;
- histeroskopową myomektomię należy rozważyć, gdy:
  - mięśniaki podśluzówkowe mają wielkość ≤ 5 cm,
  - występują częściowo śródściennie mięśniaki wielkości > 5–6 cm modelujące jamę macicy (w niektórych przypadkach zabieg może być dwuetapowy);

- laparoskopową histerektomię rekomenduje się wtedy, gdy wielkość macicy nie przekracza jej wielkości w 13.–14. tygodniu ciąży;
- we wszystkich innych przypadkach powinna być brana pod uwagę laparotomia [8].

Dla pewnej grupy pacjentek skutecznymi metodami leczenia objawowych mięśniaków macicy mogą być embolizacja tętnic macicznych (UAE, *uterine artery embolization*) lub terapia zogniskowaną wiązką ultradźwięków (FUS, *focused ultrasound surgery*), ale ciągle nie są to metody powszechnie stosowane.

Wyniki badań naukowych z ostatnich dwóch dekad dały podstawy do wyjaśnienia molekularnej patogenezy mięśniaków macicy oraz przyczyniły się do zdefiniowania różnic w działaniu steroidów płciowych w tkance

mięśniaka oraz prawidłowego myometrium, dzięki czemu powstały teoretyczne podstawy do rozwoju farmakologicznych sposobów leczenia mięśniaków macicy. Stwierdzono, że odpowiedź tkanek myometrium na leczenie farmakologiczne jest różna od odpowiedzi tkanki mięśniaka. Jest ona uzależniona od liczby i stopnia aktywności receptorów estrogenowych i progesteronowych, ekspresji i aktywności aromatazy oraz od stopnia nasilenia procesów proliferacji i apoptozy. W leczeniu objawowym można stosować progestageny, szczególnie systemy wewnątrzmacicznego uwalniania progestagenów, a także dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne, chociaż nie zostały one zarejestrowane do tego rodzaju leczenia. Stosowanie progestagenów jest obciążone ryzykiem występowania krwawień przełomowych, mogą one też czasami promować wzrost mięśniaków, dlatego ta grupa leków znajduje zastosowanie raczej w zmniejszaniu objawów, a nie zwalczaniu mięśniaków. Grupą leków zarejestrowanych do leczenia mięśniaków macicy przed zabiegiem operacyjnym są agoniści gonadotropiny [10–14]. Negatywnymi cechami terapii tymi lekami są subiektywne objawy niepożądane zgłaszane przez leczone kobiety oraz następstwa kliniczne hipoestrogenizmu uniemożliwiające ich długotrwałe stosowanie.

Progesteron odgrywa kluczową rolę w patogenezie mięśniaków macicy. Udowodniono, że pobudza on proliferację tkanki mięśniaka, a także zmniejsza nasilenie apoptozy komórek. W hodowli *in vitro* komórek mięśniaka macicy wykazano, że selektywne modulatory receptora progesteronowego hamują ich proliferację oraz wzbudzają zewnętrzny oraz wewnętrzny szlak apoptozy. Działania tego nie zaobserwowano w hodowli prawidłowych komórek mięśnia macicy [15]. Selektywne modulatory receptora progesteronowego mają bardzo szeroki zakres działania narządowego – od działania antagonistycznego, przez działanie mieszane, do aktywności antagonistycznej.

Octan uliprystalu (UPA, *ulipristal acetate*) jest selektywnym modulatorem receptora progesteronowego stosowanym do leczenia mięśniaków macicy [16]. Zapewnia skuteczną kontrolę krwawień miesięczkowych oraz powoduje zmniejszenie objętości mięśniaków [17–19]. Aktywność UPA opiera się na kilku mechanizmach. Wykazuje on bezpośrednie działanie na mięśniaki macicy poprzez hamowanie proliferacji komórek, indukcję apoptozy [20, 21], hamowanie syntezy kolagenu [22], stymulowanie degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej [21, 22], zmniejszenie syntezy czynników wzrostu oraz czynników angiogenezy [23]. Ma również bezpośredni wpływ na śluzówkę macicy, co pozwala na szybkie zatrzymanie krwawienia. Wreszcie UPA działa też na przysadkę mózgową, wywołując brak miesiączki przez hamowanie owulacji, utrzymując jednocześnie stężenie estradiolu na poziomie niewywołującym objawów wypadowych [16]. Opisano także antyproliferacyjne działanie UPA na pra-

widłowe komórki gruczołu piersiowego zarówno u ludzi, jak i u zwierząt [24, 25].

Europejska Agencja Leków (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) uznała, że korzyści płynące ze stosowania terapii UPA w dawce 5 mg przewyższają ryzyko i dopuściła lek do obrotu. Według CHMP jest on skuteczny w zmniejszaniu obfitości krwawienia oraz niedokrwistości, a także wielkości mięśniaków macicy. Octan uliprystalu okazał się również skutecznym w zmniejszaniu krwawień spowodowanych mięśniakami oraz wielkości mięśniaków podczas terapii stosowanej w sposób przerywany przez dłuższy okres (do 4 cykli leczenia). Nie odnotowano żadnych poważnych objawów niepożądanych tej terapii, chociaż u niektórych pacjentek zaobserwowano łagodnego charakteru pogrubienie endometrium, zwykle ustępujące po zaprzestaniu leczenia. U około 10–15% leczonych UPA oceniane ultrasonograficznie endometrium może być grubsze niż 16 mm [4].

Octan uliprystalu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby – PEARL I oraz PEARL II, których wyniki opublikowano w lutym 2012 roku. Badaniami objęto 549 kobiet z objawowymi mięśniakami macicy, które zostały zakwalifikowane do chirurgicznego zabiegu ich usunięcia. W obu badaniach leczenie trwało 3 miesiące. W badaniu PEARL I oceniano wpływ UPA w porównaniu z placebo u dorosłych kobiet z obfitymi krwawieniami z macicy i niedokrwistością. Wszystkie pacjentki otrzymywały preparaty żelaza jako wspomagające leczenie niedokrwistości. Badanie PEARL I trwało 13 tygodni, zaś obserwacja pacjentek była kontynuowana w 17., 26. i 38. tygodniu. Oceniano skuteczność UPA w zmniejszaniu nasilenia krwawień i towarzyszącej im niedokrwistości oraz zmniejszaniu wielkości mięśniaków. Stwierdzono, że do zmniejszenia nasilenia krwawień miesięczkowych doszło u 91,5% kobiet stosujących lek przez 3 miesiące w porównaniu z 18,8% kobiet, które otrzymywały placebo. Wielkość mięśniaków także była mniejsza u kobiet stosujących lek w porównaniu z pacjentkami, które otrzymywały placebo [5].

W badaniu PEARL II porównano efekt leczenia UPA z wpływem innego leku stosowanego w leczeniu mięśniaków. Porównano przyjmowany doustnie UPA w dawce 5 mg lub 10 mg z podawanym pozajelitowo agonistą GnRH (octan leuprolidu w dawce 3,75 mg *i.m.* 1 raz w miesiącu) przez okres 3 miesięcy przed planowaną operacją. Głównym kryterium oceny skuteczności był wpływ leczenia na zmniejszenie nasilenia krwawień z macicy. Odnotowano je u 90,3% kobiet leczonych UPA i u 89,1% kobiet leczonych leuproreliną. Skuteczność leczenia była porównywalna w przypadku obu stosowanych preparatów [6].

Długoterminowy efekt leczenia UPA oraz jego bezpieczeństwo oceniali Donez i wsp. w badaniu z udziałem 451 kobiet z objawowymi mięśniakami macicy, podda-

nych 4 3-miesięcznym cyklem leczenia. Głównymi kryteriami oceny skuteczności były: bezpieczeństwo endometrium, kontrola krwawień, wielkość mięśniaków oraz jakość życia. Wyniki oceniające skuteczność leczenia (kontrolę krwawień oraz zmniejszenie objętości mięśniaków) były zgodne z wcześniej opublikowanymi danymi. Podobnie jak w poprzednich badaniach, stwierdzono, że UPA nie zwiększa częstości występowania patologii w endometrium, a częstość zmian niefizjologicznych (PAEC, *progesterone associated endometrial change*) nie wzrasta wraz z liczbą powtórzeń cykli leczenia [7].

Ferrero i wsp. ocenili przydatność 3-miesięcznej terapii UPA przed laparoskopową myomektomią dużych mięśniaków. U 34 kobiet przed zabiegiem zastosowano terapię UPA, a 43 kobiety zoperowano bez stosowania UPA. Pacjentki były w wieku rozrodczym, z objawowymi mięśniakami w stopniu 3., 4. lub 5. według klasyfikacji FIGO. Największa średnica głównego mięśniaka wyniosła  $\leq 10$  cm; liczba mięśniaków  $\leq 3$ ; największe średnice innych mięśniaków  $\leq 5$  cm (drugi mięśniak) i  $\leq 3$  cm (trzeci mięśniak). W grupie pacjentek, u których

zabieg operacyjny poprzedzono 3-miesięczną terapią UPA, stwierdzono mniejszą śródoperacyjną utratę krwi, mniejszy pooperacyjny spadek poziomu hemoglobinu oraz krótszy czas operacji. Natomiast liczba komplikacji śródoperacyjnych była porównywalna w obu badanych grupach [26]. Ci sami autorzy w innym badaniu oceniali skuteczność przedoperacyjnego leczenia UPA pacjentek w wieku rozrodczym poddawanych histeroskopowej myomektomii. Do zabiegu były kwalifikowane kobiety z mięśniakami podśluzówkowymi ocenionymi według klasyfikacji STEPW (*size, topography, extension, penetration and wall*) na stopień 5. lub 6. Trzymiesięczny kurs leczenia przedoperacyjnego z wykorzystaniem UPA zwiększał możliwość całkowitej jednoetapowej resekcji mięśniaka, jednocześnie skracając czas operacji [27].

W Polsce UPA jest zalecany w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy wywołujących umiarkowane i ciężkie objawy, występujących u kobiet w wieku rozrodczym oraz w przerywanym (okresowym) leczeniu mięśniaków macicy wywołujących umiarkowane i ciężkie objawy, występujących u kobiet w wieku rozrodczym [28].

## Piśmiennictwo

- Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005; 308(5728): 1589–1592, doi: [10.1126/science.1112063](https://doi.org/10.1126/science.1112063), indexed in Pubmed: [15947177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947177/).
- Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(1): 100–107, indexed in Pubmed: [12548202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12548202/).
- Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, et al. EMAS. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*. 2014; 79(1): 106–116, doi: [10.1016/j.maturitas.2014.06.002](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.002), indexed in Pubmed: [24975954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24975954/).
- EMA/334810/2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002041/WC500124089.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002041/WC500124089.pdf).
- 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(5): 409–420, doi: [10.1056/NEJMoa1103182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103182), indexed in Pubmed: [22296075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22296075/).
- 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(5): 421–432, doi: [10.1056/NEJMoa1103180](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103180), indexed in Pubmed: [22296076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22296076/).
- Donnez J, Donnez O, Matule D, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2016; 105(1): 165–173.e4, doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.09.032](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.032), indexed in Pubmed: [26477496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477496/).
- 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(3): 640–648, doi: [10.1016/j.fertnstert.2014.06.041](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.041), indexed in Pubmed: [25106762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25106762/).
- Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, et al. 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 Gynaecol Obstet*. 2011; 113(1): 3–13, doi: [10.1016/j.ijgo.2010.11.011](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011), indexed in Pubmed: [21345435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21345435/).
- Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, et al. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 112(2): 126–130, doi: [10.1016/j.ijgo.2010.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.08.009), indexed in Pubmed: [21092958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092958/).
- Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M, et al. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 109(2): CD000547–1108, doi: [10.1002/14651858.CD000547](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000547), indexed in Pubmed: [10796723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796723/).
- Donnez J, Schrurs B, Gillerot S, et al. Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotropin-releasing hormone agonist: assessment by hystero-graphy. *Fertil Steril*. 1989; 51(6): 947–950, indexed in Pubmed: [2498131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2498131/).
- Campo S, Garcea N. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotropin-releasing hormone analogues. *Hum Reprod*. 1999; 14(1): 44–48, indexed in Pubmed: [10374092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10374092/).
- Tan YuH, Lethaby A. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(11): CD010241, doi: [10.1002/14651858.CD010241.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010241.pub2), indexed in Pubmed: [24234875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24234875/).

15. Horak P, Mara M, Dunder P, et al. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012: 436174, doi: [10.1155/2012/436174](https://doi.org/10.1155/2012/436174), indexed in Pubmed: [22844281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22844281/).
16. Tafi E, Scala C, Leone Roberti Maggiore U, et al. Drug safety evaluation of ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(6): 965–977, doi: [10.1517/14740338.2015.1021773](https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1021773), indexed in Pubmed: [25772793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772793/).
17. Donnez J, Tatarчук TF, Bouchard P, et al. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012; 366(5): 409–420, doi: [10.1056/NEJMOA1103182](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1103182), indexed in Pubmed: [22296075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22296075/).
18. 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(5): 421–432, doi: [10.1056/NEJMOA1103180](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1103180), indexed in Pubmed: [22296076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22296076/).
19. 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(6): 1565–15673.e1, doi: [10.1016/j.fertnstert.2014.02.008](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.008), indexed in Pubmed: [24630081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24630081/).
20. Xu Q, Takekida S, Ohara N, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(2): 953–961, doi: [10.1210/jc.2004-1569](https://doi.org/10.1210/jc.2004-1569), indexed in Pubmed: [15572421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572421/).
21. Courtoy GE, Donnez J, Marbaix E, et al. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril*. 2015; 104(2): 426–434.e1, doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.04.025](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.025), indexed in Pubmed: [26003270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003270/).
22. Xu Q, Ohara N, Liu J, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod*. 2008; 14(3): 181–191, doi: [10.1093/molehr/gan004](https://doi.org/10.1093/molehr/gan004), indexed in Pubmed: [18216291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18216291/).
23. Ciarmela P, Carrarelli P, Islam MdS, et al. Ulipristal acetate modulates the expression and functions of activin a in leiomyoma cells. *Reprod Sci*. 2014; 21(9): 1120–1125, doi: [10.1177/1933719114542019](https://doi.org/10.1177/1933719114542019), indexed in Pubmed: [25001022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001022/).
24. Poole AJ, Li Y, Kim Y, et al. Prevention of Brca1-mediated mammary tumorigenesis in mice by a progesterone antagonist. *Science*. 2006; 314(5804): 1467–1470, doi: [10.1126/science.1130471](https://doi.org/10.1126/science.1130471), indexed in Pubmed: [17138902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138902/).
25. Communal L, Vilasco M, Hugon-Rodin J, et al. Ulipristal acetate does not impact human normal breast tissue. *Hum Reprod*. 2012; 27(9): 2785–2798, doi: [10.1093/humrep/des221](https://doi.org/10.1093/humrep/des221), indexed in Pubmed: [22740493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740493/).
26. Ferrero S, Alessandri F, Vellone VG, et al. Three-month treatment with ulipristal acetate prior to laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 205: 43–47, doi: [10.1016/j.ejogrb.2016.08.021](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.08.021), indexed in Pubmed: [27566221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566221/).
27. Ferrero S, Racca A, Tafi E, et al. Ulipristal Acetate Before High Complexity Hysteroscopic Myomectomy: A Retrospective Comparative Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23(3): 390–395, doi: [10.1016/j.jmig.2015.12.002](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.12.002), indexed in Pubmed: [26707918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707918/).
28. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002041/WC500124085.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002041/WC500124085.pdf).