Giorn. It. Ost. Gin. Vol. XXXIII - n. 4
Luglio-Agosto 2011

Effetti di raloxifene (SERM) nella riduzione della crescita dei leiomiomi uterini nelle donne in climaterio: la nostra esperienza

I. TOMASELLI, L. GIUFFRIDA, E.V.I. RISOLETI, G. GAROFALO, O. VALENTI, C. NAPOLI

RIASSUNTO: **Effetti di raloxifene (SERM) nella riduzione della crescita dei leiomiomi uterini nelle donne in climaterio: la nostra esperienza.**

I. TOMASELLI, L.GIUFFRIDA, E.V.I. RISOLETI, G. GAROFALO, O. VALENTI, C. NAPOLI

Il raloxifene, appartenente alla categoria dei SERMs, è approvato per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa. Oltre ai suoi effetti positivi sul tessuto osseo, il raloxifene sembra ridurre l'incidenza del carcinoma mammario nelle donne in postmenopausa affette da osteoporosi e può inoltre ridurre le malattie cardiovascolari in queste donne che hanno fattori di rischio aumentato. In un recente studio clinico, il raloxifene ha determinato una significativa riduzione del volume dell'utero e dei leiomiomi uterini nelle donne in menopausa.

Lo scopo del nostro studio prospettico, randomizzato mira alla valutazione degli effetti di raloxifene sulla crescita dei leiomiomi uterini, nelle donne in climaterio.

Abbiamo preso in considerazione 28 donne, di età compresa tra i 47 e i 52 anni, in periodo climaterico, affette da leiomiomi uterini, che sono state trattate con raloxifene alla dose di 180 mg/die per un periodo di tempo pari a 6 mesi. Abbiamo arruolato anche un gruppo di controllo di 16 donne della stessa età e con caratteristiche simili per quanto riguarda i leiomiomi: queste pazienti non hanno eseguito alcun trattamento. Le dimensioni dell'utero e dei leiomiomi sono state valutate attraverso gli ultrasuoni all'inizio ed al termine del periodo del trattamento.

Al termine della terapia con raloxifene, sono state evidenziate riduzioni nel volume dei leiomiomi nel primo gruppo rispetto al gruppo di controllo. Non abbiamo rilevato alcuna differenza significativa relativa ai sintomi associati ai leiomiomi e nessuna alterazione ormonale tra i due gruppi nel periodo di studio.

In conclusione, il nostro studio dimostra che alte dosi di raloxifene, nelle donne in periodo climaterico, sono responsabili della diminuzione del volume dei leiomiomi uterini; inoltre, la terapia con raloxifene è stata ben tollerata dalle nostre pazienti, con scarsi fenomeni di reazione avversa.

SUMMARY: **Effects of raloxifene (SERM) in reduction of uterine leiomyomas growth in climacteric women: our experience.**

I. TOMASELLI, L.GIUFFRIDA, E.V.I. RISOLETI, G. GAROFALO, O. VALENTI, C. NAPOLI

Raloxifene is a Serm approved for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women. In addition to its beneficial effects on bones, raloxifene seems to reduce the incidence of breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis and may reduce the risk of cardiovascular disease in those with increased risk. In a recent clinical study, raloxifene significantly reduced the volume of the uterus and leiomyomas in postmenopausal women.

The aim of our prospective, randomized, clinical trial was to evaluate the effects of raloxifene administration on uterine leiomyomas sizes in premenopausal women.

Twenty-eight premenopausal women affected by uterine leiomyomas were enrolled in our study. They were treated with raloxifene, 180 mg daily for six months. A control group of 16 women was also enrolled: these patients did not receive any treatment. Uterus and leiomyomas sizes were evaluated by ultrasound scan, at the entry and at the end of the medical treatment.

After the treatment with raloxifene, a significant decrease in uterine leiomyomas sizes was detected in the first group in comparison with the control group. No significant difference was observed in leiomyoma-related symptoms or in hormonal attitude between the two groups throughout the study period.

In conclusion, we observed that enhanced doses of raloxifene could decrease uterine leiomyomas growth. In addition, we observed a fulfilling compliance of the enrolled women.

KEY WORDS: Raloxifene - SERMs - Leiomiomi uterini - Climaterio - Osteoporosi.
Raloxifene - SERMs - Uterine leiomyomas - Climacteric - Osteoporosis.

Università degli Studi di Catania
Ospedale "S. Bambino", Catania
Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Scienze Ginecologiche
Sezione di Ginecologia

© Copyright 2011, CIC Edizioni Internazionali, Roma

© CIC Edizioni Internazionali

Introduzione

I leiomiomi uterini sono le più comuni neoplasie ginecologiche, e sono responsabili del maggior numero di isterectomie (1).

Sono quasi sempre benigni e rappresentano l'espressione clonale delle cellule miometriali (2).

I leiomiomi possono causare una gran varietà di sintomi rappresentati da: menorragie/metrorragie, dismenorrea, dolore pelvico, sintomi dovuti alla compressione locale e problemi di fertilità.

La loro crescita è promossa dagli ormoni sessuali in circolo. Questa osservazione è anche supportata dal fatto che i leiomiomi appaiono e progrediscono durante gli anni riproduttivi e regrediscono dopo la menopausa, contemporaneamente alla riduzione della secrezione degli estrogeni da parte dell'ovaio.

Inoltre, l'aumento dei leiomiomi uterini è correlato con il loro contenuto di recettori per gli estrogeni (3).

Di conseguenza, l'alternativa al trattamento chirurgico dei leiomiomi è focalizzata sulla riduzione dei livelli di estrogeni in circolo attraverso l'uso degli analoghi del GnRH, che sopprimono l'asse ipotalamo – ipofisi – gonade e inibiscono la secrezione ovarica di estrogeni.

Insieme ai risultati ottenuti attraverso l'uso degli analoghi del GnRH nella terapia dei leiomiomi troviamo naturalmente associati i tipici effetti del deficit di estrogeni, quali i sintomi tipici della menopausa e la perdita di tessuto osseo.

L'uso dei modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERMs) rappresenta un approccio alternativo nel *management* dei leiomiomi (4).

SERMs

I *modulatore selettivi per i recettori degli estrogeni,* definiti SERMs, rappresentano una classe di farmaci ad azione selettiva, "tagliata su misura" per ogni tessuto.

La caratteristica che li differenzia dagli agonisti ed antagonisti puri dei recettori per gli estrogeni è che, a seconda dei vari tessuti dove agiscono, esplicano una differente attività garantendo la possibilità di fungere da agonista in alcune funzioni e da antagonista in altre.

Attualmente, i SERMs di prima generazione approvati per l'uso clinico sono: il *tamoxifene*, per la prevenzione ed il trattamento del tumore della mammella; il *toremifene*, per il trattamento del tumore della mammella in fase avanzata; il *clomifene,* per stimolare l'ovulazione; l'*ormeloxifene,* usato come contraccettivo; il *reservatrolo,* fitoestogeno polifenolico; il *raloxifene,* per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi (5).

Il meccanismo d'azione dei SERMs è caratterizzato dal fatto che essi si legano ai recettori per gli estrogeni e nei tessuti come utero e mammella si comportano da antagonisti; nel tessuto osseo e nei vasi, invece, si comportano da agonisti dei recettori per gli estrogeni.

Il *raloxifene* rientra nella classe dei SERMs ed è approvato per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa (6). Il suo utilizzo nella terapia dell'osteoporosi prevede un dosaggio di 60 mg/die. Il raloxifene esplica, quindi, attività di tipo estrogenico a livello osseo. Il trattamento con raloxifene previene in parte la perdita ossea postmenopausale e determina marcata riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali. A livello metabolico, inoltre, il raloxifene riduce il colesterolo totale e le LDL e sembra avere effetti antiestrogenici a livello mammario.

Le reazioni avverse più frequenti comprendono disturbi vasomotori e crampi agli arti. Più raramente possono manifestarsi trombosi venosa profonda ed embolismo polmonare (7).

Nelle donne, l'effetto del raloxifene è dipendente dall'età e dallo stato menopausale.

Oltre ai benefici riportati sull'osso, il raloxifene sembra ridurre l'incidenza di tumore alla mammella nelle donne in postmenopausa e il rischio di malattia cardiovascolare in tutti i soggetti a rischio (8).

Non esistono evidenze sull'inibizione della perdita ossea da parte del raloxifene nelle donne in premenopausa.

Diversamente dagli altri SERMs, il raloxifene ha dimostrato un effetto da antagonista estrogenico sia nell'endometrio che nel miometrio.

Il trattamento con raloxifene non stimola la crescita endometriale né nelle donne in pre-menopausa né in quelle in postmenopausa, caratteristica vantaggiosa di questo farmaco che comporta un diminuito rischio di fenomeni neoplastici a carico di questo distretto.

In un recente studio clinico, è stato visto che il suo utilizzo nella terapia dell'osteoporosi riduce significantemente sia il volume dell'utero sia quello dei leiomiomi riscontrati nelle donne in postmenopausa (9).

Il preciso meccanismo attraverso cui il raloxifene determina la riduzione del volume del fibroma non del tutto chiaro; tuttavia è stato visto che se usato a questo scopo ha efficacia maggiore alla dose di 180 mg/die nelle donne in premenopausa (10).

Ciò probabilmente perché l'azione del raloxifene dipende dall'equilibrio tra i livelli endogeni di estrogeni e dalla sua dose.

Nelle donne in perimenopausa con bassi livelli di ormoni sessuali, alte dosi di raloxifene potrebbero da sole inibire la crescita del leiomioma.

Lo scopo del nostro studio randomizzato è quello di valutare gli effetti della terapia con raloxifene sulla

© CIC Edizioni Internazionali

riduzione del volume dei leiomiomi nelle donne in climaterio.

Miomi uterini

I miomi uterini possono essere unici o, più spesso, multipli, variamente localizzati nell'utero e di diversa grandezza.

Essi possiedono un potenziale di crescita differente da caso a caso: alcuni tendono a conservare lo stesso volume per anni o a crescere molto lentamente, altri si sviluppano assai rapidamente raggiungendo in poco tempo notevoli dimensioni.

Tendono ad assumere la forma di una nodosità sferoidale e, a seconda dello strato uterino e della sede ove i nodi evolvono, si possono distinguere leiomiomi:

1) *sottosierosi*, sessili o peduncolati, quando si sviluppano sotto il peritoneo che riveste l'utero. Seppure raramente, questi noduli possono assumere aderenze con l'omento, l'intestino, ecc. e di rado essere nutriti anche da vasi omentali;
2) *intramurali* o *interstiziali*, quando il nodo o i nodi si sviluppano nello spessore del miometrio (Fig. 1);
3) *sottomucosi, sessili* o *peduncolati*, quando sporgono nella cavità uterina sollevando la mucosa endometriale, talora ulcerandola;
4) *infralegamentari,* quando sviluppandosi dai margini laterali dell'utero, soprattutto nella zona istmica, i fibromi sdoppiano le due pagine peritoneali del legamento largo, crescendo dentro di esso;
5) *cervicali,* se si sviluppano nella porzione sopravaginale del collo sollevando il peritoneo pelvico (sottoperitoneali) ed assumendo stretti rapporti con l'uretere e l'arteria uterina. Se i nodi si sviluppano nella porzione intravaginale del collo essi tendono invece ad occupare la vagina (11).

Le localizzazioni sottosierose e quelle intramurali sono le più comuni, mentre i miomi sottomucosi hanno un'incidenza del 5-10%. Il preciso meccanismo d'azione del farmaco su questi tumori, come già detto, non è del tutto chiaro. È stato proposto che la crescita dei leiomiomi uterini sia dovuta ad un alterazione dell'equilibrio tra proliferazione cellulare e morte programmata (apoptosi). In uno studio recente è stata dimostrata una significativa riduzione del volume dei leiomiomi nelle pazienti in postmenopausa in trattamento con raloxifene (alla dose di 60 mg/die per circa tre mesi); tale studio ha messo in evidenza una riduzione dell'indice di proliferazione cellulare ed un aumento di quello apoptotico valutando, rispettivamente, proteine quali PCNA e Bcl-2/Bax. Questi effetti cellulari sono responsabili della diminuzione delle dimensioni dei leiomiomi (12).

Pazienti e metodi

Abbiamo arruolato nel nostro studio 28 donne, afferite al Centro di Fisiopatologia della Menopausa della Clinica Ostetrica e Ginecologica del P.O. "S. Bambino di Catania" dal mese di aprile 2009 al mese di ottobre 2009, di età compresa tra i 47 e i 52 anni e che erano in menopausa da almeno 18 mesi.

Queste pazienti si sono rivolte al nostro Centro per controlli postmenopausali, valutazione della densità ossea; poiché affette da osteoporosi è stata somministrata terapia con raloxifene alla dose di 60 mg/die.

Tali donne presentavano all'esame ecografico la presenza di miomi, le cui dimensioni variavano da 49 mm a 68 mm, che dal punto di vista sintomatologico non avevano dato alcun segno.

Abbiamo allora aumentato, in accordo con le pazienti e con relativo consenso informato, la terapia con raloxifene alle dosi di 180 mg/die, al fine di valutare i suoi effetti sulla riduzione del volume dei miomi uterini che, come sappiamo, essendo estrogeno-dipendenti, hanno tendenza alla riduzione nel periodo postmenopausale, ma abbiamo preso in considerazione e studiato l'azione più rapida del raloxifene su tale riduzione.

Tali donne hanno effettuato la terapia per un periodo di 6 mesi.

Sono state escluse dallo studio donne che presentavano all'esame ecografico miomi sintomatici che richiedevano terapie mediche o chirurgiche diverse e donne con anomalie della coaugulazione o con storia di tromboembolismo venoso.

È stato arruolato anche un gruppo di controllo di 16 donne in climaterio, che presentavano anche esse all'esame ecografico miomi asintomatici e che non effettuavano alcun trattamento nell'arco di tempo preso in considerazione.

Abbiamo preso in esame la misura relativa all'utero delle pazienti e quella dei leiomiomi uterini, che è stata valutata attraverso l'uso dell'esame ecografico transvaginale (TV), prima dell'inizio della terapia con raloxifene e dopo 1, 3 e 6 mesi di trattamento (nella Fig. 1 è riportata un'ecografia transvaginale prima del trattamento che evidenzia la presenza di mioma interstiziale).

La crescita dei leiomiomi uterini nel gruppo arruolato nello studio è stata confrontata con il gruppo di controllo.

Sono stati valutati inoltre: stato ginecologico, segni vitali, peso ed altezza ed esami di routine con estensione alla valutazione ormonale (E2, FSH, PRL, CT, TSH, T4, T3).

Inoltre alle pazienti è stato suggerito di annotare gli effetti avversi della terapia, come i crampi alle gambe, cefalea, tensione mammaria.

© CIC Edizioni Internazionali

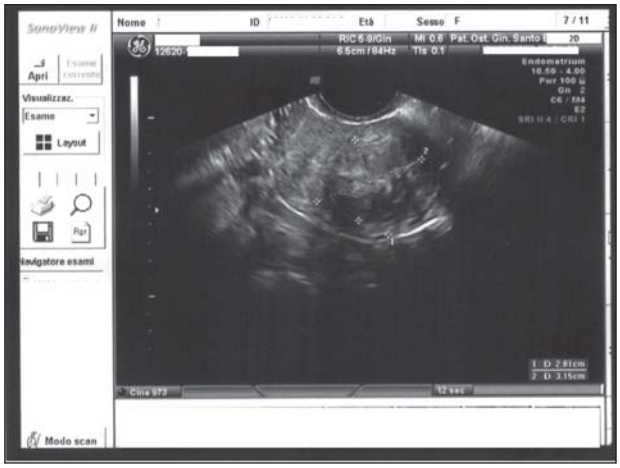

Fig. 1 - Ecografia transvaginale (mioma interstiziale).

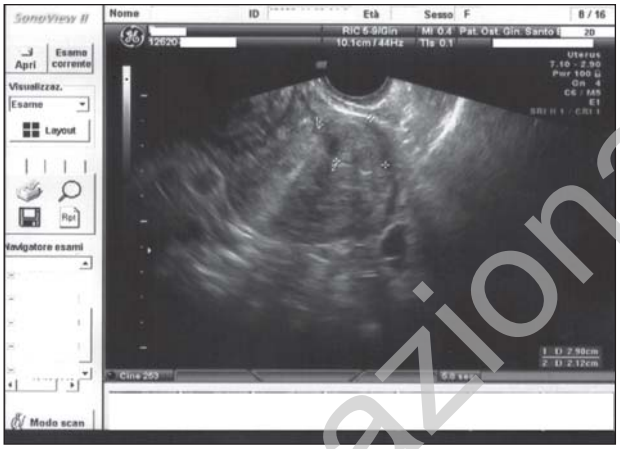

Fig. 2 - Ecografia transvaginale (mioma interstiziale) dopo terapia con raloxifene.

Risultati

Le 28 pazienti arruolate nello studio sono state trattate con raloxifene e le 16 donne nel gruppo di controllo non sono state sottoposte ad alcuna terapia.

L'età media delle pazienti in esame era di 47±7.2 anni nel gruppo delle donne trattate con raloxifene e di 52±6.8 anni nel gruppo di controllo.

Inoltre non c'erano differenze statistiche significative nelle dimensioni dei leiomiomi e nei parametri basali di E2, FSH, PRL, T, TSH, T3 e T4 di entrambi i gruppi.

L'esame ecografico TV ha evidenziato nel gruppo in esame 20 pazienti con leiomiomi a localizzazione interstiziale ed 8 pazienti con leiomiomi a localizzazione sottomucosa.

Anche nel gruppo di controllo, la maggior parte dei casi era rappresentata da leiomiomi interstiziali.

Il nostro studio ha messo in evidenza che, dopo 3 mesi di terapia con 180 mg di raloxifene/die, non ci sono differenze significative nelle dimensioni uterine né nelle misure dei leiomiomi sia all'interno del gruppo in esame che tra i due gruppi.

Dopo 6 mesi di trattamento con raloxifene è stata evidenziata una riduzione significativa del 22,2% nella misura dei leiomiomi rispetto a quella del gruppo di controllo (v. Fig. 2).

Paragonato, invece, il decremento della misura dei leiomiomi con i livelli basali, otteniamo una differenza non statisticamente significativa pari al 9.1%.

Al termine della studio, l'incremento della misura dei leiomiomi nel gruppo di controllo, è stato moderato ma statisticamente significativo, con una percentuale pari al 13,3% (Tab. 1).

Il trattamento con raloxifene è stato ben tollerato.

I sintomi caratteristici dei leiomiomi uterini quali algie pelviche, disturbi nella minzione e sanguinamenti anomali sono stati rari e senza alcuna differenza nei due gruppi esaminati.

L'evento avverso più frequentemente causato dalla terapia con raloxifene è rappresentato dai crampi degli arti inferiori (10 donne su 28) (Fig. 3).

Inoltre, abbiamo evidenziato che i sintomi tipici della menopausa quali vampate di calore e sudorazione, non sono stati migliorati dalla terapia con raloxifene; non esistono infatti esperienze cliniche che dimostrino l'effetto dei SERMs su questi sintomi.

Il trattamento con raloxifene, inoltre, non ha alterato l'asse ipofisi-gonade, né gli ormoni tiroidei.

Conclusioni

Nel nostro studio il trattamento con raloxifene, con dosi più elevate rispetto a quelle utilizzate nel trat-

TABELLA 1 - VOLUME LEIOMIOMI ALL'INIZIO DELLO STUDIO E DOPO TRATTAMENTO.

	Raloxifene (valori basali)	Gruppo di Controllo (valori basali)	Dopo 6 mesi di trattamento con raloxifene	Dopo 6 mesi senza trattamento
Volume mioma	59±48	68±48	54±47.9	78±62.3
Variazione *vs* valori basali mioma	–	–	– 9.1±28.3	+ 13.1±19.4

© CIC Edizioni Internazionali

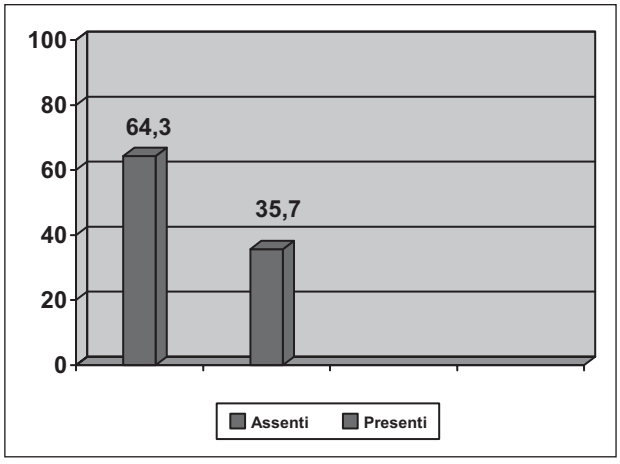

Fig. 3 - Effetti avversi raloxifene (crampi muscolari).

tamento dell'osteoporosi, di donne in climaterio, mostra una riduzione del volume dei leiomiomi rispetto alle donne che non si sottopongono ad alcun trattamento. Tale riduzione è del 22,2% ed è minore rispetto a quella che si ha con l'utilizzo degli analoghi del GnRH in una simile popolazione, ma maggiore dell'effetto del tamoxifene, rappresentante anche esso dei SERMs (13).

Nelle donne in climaterio 180 mg/die di raloxifene risultano più efficaci nel ridurre il volume dei leiomiomi uterini rispetto alle donne in età postmenopausale da più di 2 anni, dove i livelli circolanti di estrogeni sono notevolmente diminuiti, e 60 mg/die di raloxifene sono sufficienti in quanto determinano una più spiccata occupazione dei recettori per gli estrogeni presenti sui leiomiomi.

Tale ipotesi sull'efficacia del raloxifene dipendente dai livelli di estrogeni è supportata da recenti studi clinici che dimostrano come la terapia con il raloxifene alla dose di 60 mg/die combinato con gli analoghi del GnRH sia più efficace nella riduzione dei leiomiomi uterini rispetto alla terapia esclusiva con analoghi del GnRH.

In conclusione, 6 mesi di terapia con alte dosi di raloxifene (180 mg/die) risultano ben tollerati dalle donne in climaterio. Solo 10 delle nostre pazienti, infatti, hanno evidenziato crampi muscolari; le altre invece non hanno riportato alcun altro evento avverso.

Inoltre, la terapia con raloxifene determina inibizione della crescita dei leiomiomi uterini.

Bibliografia

1. Ligon AH, Morton C, Leiomyiomata: heritability and cytogenetic stidies. Hum Update 2001;7:8-14.
2. Townsend D, Sparkes R, Baluda M, McCleelland G. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose- 6- phosphate dehydrogenase. Am J Obstet Gynecol 1970;107:1168-73.
3. Ichimura T, Kawamura N, Ito F, Shibata S, Minakuchi K, Tsujimura A,et al. Sex steroid receptors in hum an myometrium and fibroids; changes during the menstrual cycle and gonadotropin releasing hormone treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4092-6.
4. Grese TA, Sluka J P, Bryant HU, Cullinan GJ, Glasebrook AL, Jones CD, et al. Molecular determinants of tissue selectivity in estrogen receptor modulators. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:14105-10.
5. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA,et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999;281:2189-97.
6. Barrett- Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, et al. The more investigators (multiple outcomes of Raloxifene Evaluation) Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-years results from the more (multiple outcomes of Raloxifene evaluation) randomized trial. JAMA 2002;287:847-57.
7. Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C,. Effects of Raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. Fertil Steril 2001;76:38-43.
8. Palomba S, Orio F JR, Morelli M, Russo T, Pellicano M, Zupi E, et al. Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. J Clin Endocrinol Metabolism 2002;87:3603-8.
9. Walker CL, Burroughs KD, Davids B, Sowell K, Everitt JI, Fuchs-young R. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma. J Soc Gynecol Investig 2000;7:249-56.
10. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, Tauchmanova L, Zupi E, Panici PL, et al. Effectiveness of combined GnRh analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyoma: a prospective, randomized, single –blind, placebo-controlled clinical trial. Hum Reprod 2002;17:321-9.
11. Buttram V, Reiter R. Uterine leiomyomata: etiology, syntomatology and management. Fertil Steril 1981;36:433-45.
12. Nisolle M, Gillerot S, Casanas –Roux F, Squifflet J, Berlier M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyiomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin –releasing hormone agonist therapy. Hum Reprod 1999;14;2844-50.
13. Sadan O, Ginath S, Sofer D, Rotmensh S, Debby A, Glezerman M, et al. The role of tamoxifene in the treatment of symtomatic uterine leiomyomata – a pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;96:183-6.

© CIC Edizioni Internazionali