

## Miomas uterinos- uma revisão da literatura

### Abstract

Uterine fibroids, also called leiomyomas, are benign smooth muscle tumors that may cause pelvic pain, abnormal uterine bleeding and reproductive dysfunctions. The objective of this work was to review the epidemiological profile, pathophysiology, risk factors, symptoms and treatments of uterine fibroids. To carry out this review, we searched the databases PubMed, SciELO and Europe PMC, selected relevant references and performed a narrative synthesis. We found that the development of uterine fibroids is conditioned by some risk factors such as ethnicity, body weight, red meat consumption and tobacco smoking. Despite little understanding of the pathophysiology of uterine fibroids, it is known that there is a genetic predisposition, along with a permissive effect of estrogen and progesterone for the proliferation of leiomyoma cells. In addition to the hormonal fact, cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) and TNF act in the development of uterine leiomyoma. In vivo and in vitro experiments expose a relationship between the  $\beta$ -catenin gene and the growth factor TGF $\beta$ 3. The treatment of uterine leiomyomas involves different methods, both surgical, such as hysterectomy and myomectomy, and hormonal such as administration of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists or antagonists. Hormonal contraceptives do not treat specifically the fibroids, but they can help control abnormal uterine bleeding from the disease.

More research must be carried out in order to seek a more effective treatment of this pathology, which is the main cause of morbidity among women of reproductive age.

**Palavras-chave:** “uterine fibroids”, “leiomyoma”, “progesteron” and “ estrogen”

## 27 **Introdução**

28

29

30

31

32

33

34

35

Leiomios uterinos são a maior causa de morbidade entre mulheres na idade reprodutiva, sendo a principal causa de hospitalizações por condições ginecológicas não relacionadas à gravidez. [1] Os leiomios, também chamados miomas ou fibromas uterinos, são tumores benignos que surgem no miométrio, principalmente em mulheres na idade reprodutiva, ou seja, enquanto há atividade ovariana [2]. Essa doença tem como sintomatologia sangramentos anormais, compressão pélvica, dor e disfunções reprodutivas [3].

36

37

38

39

40

41

42

43

44

Paciente com leiomios maiores do que 3 cm tem um aumento significativo nas taxas de parto prematuro, descolamento prematuro da placenta (DPP), dor pélvica e cesariana [4]. Apesar do tamanho do mioma ser importante, a localização do mesmo influencia de forma mais significativa nos sintomas apresentados. Miomas na porção anterior do útero acarretam sintomas urinários, enquanto na porção posterior do útero provocam sintomas intestinais, como constipação. Já miomas submucosos possuem maior probabilidade de causar sangramento uterino anormal e infertilidade [5]. Ademais, 57% das pacientes com leiomio retroplacentário, situação em que pode haver contato entre o mioma e a placenta, apresentam DPP [4].

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

Os hormônios esteroides ovarianos, estrogênios e progesterona, são responsáveis pelo crescimento, diferenciação, regressão e regeneração cíclica do endométrio (camada mucosa do útero). Essa ação é possível por meio dos receptores de estrogênio (ER) e de progesterona (PR), nos quais os hormônios se ligam e podem regular genes diretamente relacionados à fisiologia endometrial [6]. A ação primária do estrogênio bem como dos seus receptores (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ) consiste em mediar a via que induz a expressão do receptor de progesterona (PR), permitindo, assim, que o leiomio fique responsivo à ação ao seu hormônio correlato. Já a progesterona estimula o crescimento do mioma por meio de um conjunto de genes relacionados à regulação da apoptose e da proliferação [7], no entanto, gonadotrofinas [8], citocinas secretadas pelo tecido adiposo [9] e peptídeos ovarianos [10] também atuam na evolução dos tumores. Ademais, os fatores parácrinos liberados pelas células maduras induzem a proliferação das células imaturas ou células-tronco, mantendo o crescimento do tumor [11].

## 60 **Metodologia**

61 Para realizar a revisão de literatura a respeito dos miomas uterinos, as bases de  
62 dados PubMed, SciELO e Europe PMC foram utilizados para identificar artigos  
63 relevantes. A pesquisa foi realizada com termos como “uterine fibroids”, “leiomyoma”,  
64 “progesterone and estrogen”, além das próprias referências que constam nos artigos  
65 selecionados.

66

## 67 **Resultados e Discussão**

68

### 69 **Fatores de Risco**

70 O desenvolvimento dos miomas uterinos é condicionado por alguns fatores  
71 epidemiológicos, por exemplo, - etnia, peso corporal, alimentação e o hábito de fumar  
72 [12, 13, 14].

73 Mulheres negras apresentam leiomiomas maiores, mais numerosos e mais  
74 sintomáticos em comparação a mulheres brancas [15]. A taxa de leiomiomas uterinos  
75 confirmados por exames de ultrassom ou histerectomia entre mulheres negras é maior  
76 do que em mulheres brancas (Risco Relativo 3,25; intervalo de confiança de 95% 2,71-  
77 3,88), ratificando assim que a etnia é um fator de risco para essa patologia [12, 15, 16].

78 Além do fator etnia, sabe-se que o peso corporal interfere na incidência de  
79 miomas [13], pois o risco de miomas aumenta em mulheres com mais de 30% de  
80 gordura corporal e a cada aumento de 10 Kg no peso corporal esse risco aumenta 21%  
81 [17]. Essa relação ocorre porque o tecido adiposo converte androgênios adrenais e  
82 ovarianos em estrogênios, provocando o crescimento dos miomas [18]. Ademais, um  
83 estudo avaliou a associação entre obesidade associada à inflamação crônica e a  
84 progressão de miomas uterinos, utilizando um modelo *in vitro* com linhagens celulares  
85 de adipócitos e células humanas de leiomiomas. Essa cocultura resultou na proliferação  
86 das células do leiomioma e os dados sugerem que a citocina pró-inflamatória Fator de  
87 Necrose Tumoral (TNF), secretada pelos adipócitos, é uma das responsáveis por essa  
88 proliferação [18].

89 No que diz respeito à alimentação, mulheres com miomas uterinos relataram  
90 consumo mais frequente de carne bovina, outras carnes vermelhas e presunto e consumo  
91 menos frequente de vegetais verdes, frutas e peixes [14].

92 Mulheres fumantes são menos propensas a desenvolver miomas [17, 19]. A fim  
93 de confirmar tal afirmação, um estudo do tipo caso-controle apontou que, em  
94 comparação com pacientes não fumantes, o risco relativo ajustado para outras variáveis  
95 foi de 0,5 (intervalo de confiança de 95% 0,4-0,7) em fumantes [20]. Tal fato ocorre  
96 por que dois componentes de baixo peso molecular da fumaça do cigarro, nicotina e  
97 anabasina (alcaloide semelhante à nicotina), inibem a conversão de androstenediona  
98 (delta 4A) em estrona e estradiol nas células da granulosa, ou seja, inibem uma  
99 importante via esteroidogênica, de tal forma que mulheres fumantes apresentam níveis  
100 endógenos mais baixos de estrogênio do que aquelas não fumantes [21].

101

### 102 **Histopatologia**

103 No que se refere às características dos miomas uterinos, as células musculares  
104 apresentam citoplasma eosinófilo e o núcleo possui um tamanho uniforme, com matriz  
105 extracelular mais proeminente. Os miomas são tumores monoclonais, ou seja, produtos  
106 da expansão clonal de uma célula tronco do miométrio, e apresentam excesso de matriz  
107 extracelular [22]. No que se refere ao tumor maligno (sarcoma), esse apresenta mitoses  
108 e necroses teciduais, além de apresentar maior quantidade de células musculares, sendo  
109 essas com o núcleo maior [3,23,24].

110 O microambiente no qual o mioma se desenvolve é caracterizado pelo aumento  
111 do estresse mecânico. Isso ocorre porque sinais mecânicos são transmitidos através da  
112 matriz por meio de receptores transmembrana para o citoesqueleto interno, os receptores  
113 das células do mioma respondem ao estresse, à pressão hidrostática elevada e ao  
114 aumento das forças osmóticas secretando matriz extracelular [25,26].

115 Uma característica marcante dos leiomiomas uterinos é a extensa deposição de  
116 matriz extracelular entre as células musculares lisas do tumor, o que contribui para seu  
117 aspecto "fibrótico" e também participa nos mecanismos de crescimento tumoral, ao  
118 acumular fatores de crescimento com efeito parácrino [3].

119 Além das diferenças histológicas entre um útero miomatoso e um útero normal,  
120 sabe-se que os miomas expressam elevadas concentrações de mRNA do fator de  
121 crescimento fibroblástico (bFGF) e do seu receptor, além de uma reserva dessa proteína  
122 na matriz extracelular. Tais fatores explicam a proliferação anormal dessas células em  
123 uma cultura de miomas [27,28,29,30]. Ademais, também apresentam altos índices de  
124 mRNA do TGF $\beta$  bem como do seu receptor, responsável por controlar a proliferação e  
125 diferenciação celular [31].

126

### 127 **Etiologia e Fisiopatologia**

128 A etiologia dos miomas uterinos não é completamente compreendida, entretanto,  
129 sabe-se que existe uma predisposição genética para o surgimento dos miomas [32], isso  
130 porque 40% dos miomas uterinas são cromossomicamente alteradas e carregam  
131 anomalias citogenéticas. Um exemplo corresponde ao gene *HMGA2*, o qual é  
132 encontrado na translocação 12:14. Esse gene é expresso em locais que possuem um  
133 fenótipo proliferativo, como tecidos fetais, pulmões e nos leiomiomas, mas não no  
134 miométrio normal [33].

135 Além do fator genético, os hormônios sexuais femininos atuam no  
136 desenvolvimento do leiomioma. O estrogênio e a progesterona têm como efeito  
137 aumentar os receptores da progesterona e proliferar as células do leiomioma,  
138 respectivamente [34]. Quanto aos receptores nucleares de estrogênio (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ),  
139 esses estão expressos abundantemente nos leiomiomas, sendo que os estudos são  
140 inconclusivos quanto às diferenças quantitativas entre o tumor e o miométrio normal  
141 [35,36]. Já os receptores nucleares de progesterona (PR-A e PR-B) apresentam um  
142 aumento de expressão nos leiomiomas, comparados a amostras de miométrio [35, 37-  
143 39]. Estudos farmacológicos indicam que a progesterona é o mitogênio crítico para o  
144 mioma uterino, isso por que os índices de proliferação nos miomas de mulheres na pós-  
145 menopausa aumentam significativamente com reposição combinada de estrogênio e  
146 progesterona, mas não apenas com a reposição de estrogênio [40].

147 Alguns estudos clínicos foram realizados e abordaram diversos aspectos  
148 relacionados ao desenvolvimento de miomas, dentre eles puberdade, menopausa, pré-  
149 menopausa, fatores reprodutivos, contraceptivos, terapia hormonal e gestação  
150 [27,35,41-44].

151 Mulheres que não atingiram a puberdade não desenvolvem miomas, pois os  
152 níveis de estrogênio e progesterona são baixos. Mulheres pós menopausa também  
153 podem apresentar um quadro de baixa prevalência, uma vez que os seus níveis dos  
154 hormônios sexuais também são baixos [41]. Nos anos pré-menopausa, quando os níveis  
155 de progesterona decrescem, ainda há alta prevalência dos miomas, isso por que o  
156 estrogênio é o principal atuante nesse quadro [42]. Estudos clínicos mostram que o risco  
157 de miomas uterinos entre mulheres que estão na fase de pré-menopausa está fortemente  
158 relacionado com fatores reprodutivos, ou seja, está associado significativamente de  
159 forma inversa com a idade da menarca, paridade e idade no nascimento do primeiro

160 filho, sendo associada de forma positiva com a história de infertilidade e idade no  
161 último parto [35].

162 A utilização terapêutica de hormônios também é um fator importante no  
163 desenvolvimento dos miomas. Mulheres com idade de 13 a 16 anos que utilizam  
164 contraceptivos orais são mais susceptíveis a desenvolver miomas em relação às que  
165 nunca usaram contraceptivos [35]. Entretanto, miomas uterinos não podem ser  
166 considerados uma contraindicação para o uso de anticoncepcional, pois o risco do  
167 desenvolvimento dessa patologia reduz com a duração do uso de contraceptivo oral: em  
168 comparação com pessoas que nunca usaram contraceptivos orais [43]. As terapias  
169 hormonais em mulheres pós-menopausa também promovem um aumento do tumor em  
170 cerca de 8% dos casos, possivelmente porque nessas mulheres a combinação de  
171 estrogênio e progesterona resgataria o crescimento do mioma [44,45].

172 A gravidez promove um aumento dos miomas, uma vez que os níveis de  
173 estrogênio e progesterona circulantes derivados da placenta estão elevados [27].  
174 Entretanto, no decorrer da gestação, mecanismos protetores atenuam o ritmo de  
175 crescimento dos tumores. Além disso, a diferenciação do miométrio durante a gravidez  
176 faz com que o tecido seja menos suscetível a fatores de crescimento e mutações  
177 genéticas, reduzindo o risco do desenvolvimento de miomas uterinos após a gestação  
178 [46,47].

179 A fim de abordar a importância do fator genético na fisiopatologia dos miomas  
180 uterinos, experimentos *in vivo* realizados com animais, como ratos, os quais sofreram  
181 mutações genéticas nas células do miométrio, expõe uma relação entre o gene  $\beta$ -  
182 catenina e o fator de crescimento TGF $\beta$ 3 [48].

183 O gene presente no mesênquima uterino dos ratos,  $\beta$ -catenina, ao ser ativado  
184 provoca a hiperplasia do músculo liso e desenvolvimento do tumor. Esse gene é um  
185 potencial efetor de vias autócrinas e parácrinas ativadas pelos hormônios esteroides.  
186 Portanto, essa disfunção na sinalização desencadeia uma atividade anormal das células  
187 tronco, gerando a proliferação das células do leiomioma [48,49, 50]. O gene da  $\beta$ -  
188 catenina induz o aumento da expressão do fator de crescimento TGF $\beta$ 3, que, por sua  
189 vez, induz a proliferação celular e deposição de matriz extracelular [48,51,52]. A  
190 utilização do inibidor de  $\beta$ -catenina ICAT reduz o crescimento do tumor, tornando-o  
191 menos responsivo aos efeitos do estrogênio e da progesterona [50]. Evidências *in vitro*  
192 também evidenciaram a importância do gene da  $\beta$ -catenina para o desenvolvimento dos  
193 miomas uterinos, abordando o papel das citocinas nesse quadro patológico [53].

194 Células do leiomioma estimuladas com estrogênio e progesterona induzem a via  
195 de sinalização WNT, a qual é responsável pela diferenciação dos eixos  
196 anterior/posterior e radial do útero [54], bem como estimula as células LMSP  
197 (*leiomyoma-derived side population*) a ativarem o gene da  $\beta$ -catenina, que é responsável  
198 por causar a proliferação e o crescimento do mioma, de tal forma que essa via indica  
199 uma sinalização parácrina [11]. Assim, o estrogênio e a progesterona estimulam sinais  
200 parácrinos que permitem células miométrias maduras ou células do leiomioma  
201 liberarem sinais mitogênicos para células imaturas adjacentes, promovendo assim o  
202 crescimento do tumor [49].

203 Além dos hormônios sexuais femininos, citocinas como a interleucina (IL)-1,  
204 IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e TNF atuam no desenvolvimento  
205 do leiomioma, pois atuam como mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos,  
206 regulando a transformação celular, o crescimento e apoptose celular, a angiogênese, a  
207 hipertrofia celular e o excesso de renovação tecidual. Esses eventos essenciais  
208 comprometem células específicas e formam um ambiente com possível papel no  
209 desenvolvimento e subsequente crescimento de leiomiomas [53].

210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259

## **Tratamento**

O tratamento dos leiomiomas uterinos envolve diferentes métodos, tanto cirúrgicos como medicamentosos, a depender do local e do tamanho dos miomas, além de fatores como a presença de sintomas, a idade da paciente e se a mulher deseja ou não engravidar [3].

A histerectomia, ou retirada do útero, elimina os sintomas e a chance dos leiomiomas retornarem [55,56]. Para as mulheres que desejam manter o útero, existe a possibilidade de realizar a miomectomia, remover apenas os miomas, entretanto existe a possibilidade da doença retornar [57, 58,59].

O bloqueio do eixo hipófise-ovário induz a regressão da miomatose, pois provoca uma redução nos níveis de estrogênio e de progesterona na circulação [60,61]. Tal bloqueio pode ser obtido por meio da administração de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), cuja ação prolongada na hipófise reduz a disponibilidade de receptores para o GnRH endógeno, diminuindo drasticamente os níveis de gonadotrofinas e, conseqüentemente, dos esteroides ovarianos [2,62]. Sua ação também pode ser direta, ou seja, nos próprios receptores de GnRH no útero, por mecanismos pouco conhecidos. Antagonistas do GnRH também bloqueiam a liberação de gonadotrofinas pela hipófise, mas seus efeitos periféricos são diferentes daqueles produzidos pelos agonistas. Tanto agonistas como antagonistas de GnRH produzem um quadro semelhante à menopausa, reduzindo assim a dimensão do útero e induzindo amenorreia [63,64]. Esses medicamentos podem ter como efeitos colaterais o surgimento de flogachos e a osteoporose [65].

Os contraceptivos hormonais combinados possuem estrogênio e progesterona em sua composição e não tratam especificamente os miomas, mas podem ajudar a controlar o sangramento uterino anormal decorrente da doença. Controle satisfatório do sangramento também pode ser obtido com inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel [66].

Outro alvo de estudos para o tratamento de miomas uterinos corresponde aos moduladores dos receptores de estrogênio e dos receptores de progesterona. Medicamentos como o raloxifeno atuam como antagonistas dos receptores de estrogênio em baixas doses, o que promove a diminuição de fatores de crescimento nos tumores; entretanto, em altas concentrações o raloxifeno pode ter o efeito oposto [67,68]. Já medicamentos como o mifepristona, asoprisnil e ulipristal são moduladores dos receptores de progesterona, o que inibe o crescimento dos miomas. Essas drogas atuam não só como competidores da progesterona como alteram os mecanismos de sinalização pós-receptor, reduzindo, por exemplo, marcadores antiapoptóticos [69].

## **Sumário e Conclusão**

Os miomas uterinos são uma doença que atinge principalmente mulheres na idade reprodutiva. Os hormônios estrogênio e progesterona são necessários para o desenvolvimento e sustentação do tumor benigno. Os efeitos são mediados por sinais pós-receptor como fatores de crescimento, fatores de transcrição e inibidores apoptóticos. Além disso, células maduras do leiomioma produzem substâncias mitogênicas que promovem a proliferação de células imaturas. Pesquisas futuras devem, portanto, procurar um tratamento com interferência mínima nas funções fisiológicas e sistêmicas dos hormônios esteroides ovarianos [70], buscando vias moleculares mais específicas, tais como a regulação dos fatores de crescimento parácrinos e a modulação da sensibilidade das células tumorais aos efeitos do estrogênio e da progesterona.

**260 Referências bibliográficas:**

- 261 1 Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for  
262 gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. *Obstet*  
263 *Gynecol.* 1995 Nov;86(5):764-9.
- 264 2 Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine  
265 fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jul;34:13-24.
- 266 3 Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1344-55.
- 267 4 Levy G, Hill MJ, Beall S, Zarek SM, Segars JH, Catherino WH. Leiomyoma:  
268 genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. *J Assist Reprod*  
269 *Genet.* 2012 Aug;29(8):703-12.
- 270 5 Garcia CR, Tureck RW. Submucosal leiomyomas and infertility. *Fertil Steril.* 1984  
271 Jul;42(1):16-9.
- 272 6 Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer,  
273 endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev.* 2013 Feb;34(1):130-  
274 62.
- 275 7 Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS 5th, Dyson MT, Navarro A, Marsh EE,  
276 Chakravarti D, Kim JJ, Wei JJ, Bulun SE. Ovarian steroids, stem cells and uterine  
277 leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update.* 2015 Jan-Feb;21(1):1-12.
- 278 8 Plewka D, Marczyński J, Morek M, Bogunia E, Plewka A. Receptors of  
279 hypothalamic-pituitary-ovarian-axis hormone in uterine myomas. *Biomed Res Int.*  
280 2014;2014:521313.
- 281 9 Wakabayashi A, Takeda T, Tsuiji K, Li B, Sakata M, Morishige K, Yaegashi N,  
282 Kimura T. Antiproliferative effect of adiponectin on rat uterine leiomyoma ELT-3  
283 cells. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Jan;27(1):33-8.
- 284 10 Islam MS, Catherino WH, Protic O, Janjusevic M, Gray PC, Giannubilo SR,  
285 Ciavattini A, Lamanna P, Tranquilli AL, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Role  
286 of activin-A and myostatin and their signaling pathway in human myometrial and  
287 leiomyoma cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):E775-85.
- 288 11 Ono M, Qiang W, Serna VA, Yin P, Coon JS 5th, Navarro A, Monsivais D,  
289 Kakinuma T, Dyson M, Druschitz S, Unno K, Kurita T, Bulun SE. Role of stem cells  
290 in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One.* 2012;7(5):e36935.
- 291 12 Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA,  
292 Willett WC, Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among  
293 premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol.* 1997 Dec;90(6):967-73.
- 294 13 Shikora SA, Niloff JM, Bistrrian BR, Forse RA, Blackburn GL. Relationship  
295 between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition.* 1991 Jul-Aug;7(4):251-5.
- 296 14 Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S.  
297 Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol.* 1999 Sep;94(3):395-8.

- 298 15 Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine  
299 leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod*  
300 *Med*. 1996 Jul;41(7):483-90.
- 301 16 Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA,  
302 Willett WC, Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among  
303 premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*. 1997 Dec;90(6):967-73.
- 304 17 Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for  
305 uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res*  
306 *Ed)*. 1986 Aug 9;293(6543):359-62. doi: 10.1136/bmj.293.6543.359. Erratum in: *Br*  
307 *Med J (Clin Res Ed)* 1986 Oct 18;293(6553):1027.
- 308 18 Nair S, Al-Hendy A. Adipocytes enhance the proliferation of human leiomyoma  
309 cells via TNF- $\alpha$  proinflammatory cytokine. *Reprod Sci*. 2011 Dec;18(12):1186-92.
- 310 19 Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-  
311 hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of  
312 cigarette smoking. *N Engl J Med*. 1986 Nov 20;315(21):1305-9.
- 313 20 Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Rabaiotti M, Luchini L, Villa A, Fedele L.  
314 Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study. *J Reprod Med*. 1996  
315 May;41(5):316-20..
- 316 21 Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human  
317 granulosa cell aromatase. *Fertil Steril*. 1986 Aug;46(2):232-6.
- 318 22 Linder D, Gartler SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization  
319 as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science*. 1965 Oct 1;150(3692):67-9.
- 320 23 Schwartz LB, Diamond MP, Schwartz PE. Leiomyosarcomas: clinical presentation.  
321 *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jan;168(1 Pt 1):180-3.
- 322 24 Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, Lange R, McCarthy S. Does pelvic  
323 magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine  
324 leiomyomata? *Fertil Steril*. 1998 Sep;70(3):580-7.
- 325 25 Rogers R, Norian J, Malik M, Christman G, Abu-Asab M, Chen F, Korecki C,  
326 Iatridis J, Catherino WH, Tuan RS, Dhillon N, Leppert P, Segars JH. Mechanical  
327 homeostasis is altered in uterine leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008  
328 Apr;198(4):474.e1-11.
- 329 26 Norian JM, Owen CM, Taboas J, Korecki C, Tuan R, Malik M, Catherino WH,  
330 Segars JH. Characterization of tissue biomechanics and mechanical signaling in uterine  
331 leiomyoma. *Matrix Biol*. 2012 Jan;31(1):57-65..
- 332 27 Freire, M.d.G.M., Machado, O.L.T., Smolka, M.B. *et al*. Isolation and  
333 Characterization of Isolectins from *Talisia esculenta* Seeds. *J Protein Chem* 20, 495–  
334 500 (2001).
- 335 28 Vlodavsky I, Folkman J, Sullivan R, Fridman R, Ishai-Michaeli R, Sasse J,  
336 Klagsbrun M. Endothelial cell-derived basic fibroblast growth factor: synthesis and  
337 deposition into subendothelial extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987  
338 Apr;84(8):2292-6.



- 339 29 Anania CA, Stewart EA, Quade BJ, Hill JA, Nowak RA. Expression of the  
340 fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine  
341 bleeding. *Mol Hum Reprod*. 1997 Aug;3(8):685-91.
- 342 30 Lee BS, Stewart EA, Sahakian M, Nowak RA. Interferon-alpha is a potent inhibitor  
343 of basic fibroblast growth factor-stimulated cell proliferation in human uterine cells.  
344 *Am J Reprod Immunol*. 1998 Jul;40(1):19-25.
- 345 31 Dou Q, Zhao Y, Tarnuzzer RW, Rong H, Williams RS, Schultz GS, Chegini N.  
346 Suppression of transforming growth factor-beta (TGF beta) and TGF beta receptor  
347 messenger ribonucleic acid and protein expression in leiomyomata in women receiving  
348 gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996  
349 Sep;81(9):3222-30.
- 350 32 Brosens IA, Lunenfeld B, Donnez J, eds. Pathogenesis and medical management of  
351 uterine fibroids. London: Parthenon Publishing, (1999).
- 352 33 Hodge JC, T Cuenco K, Huyck KL, Somasundaram P, Panhuysen CI, Stewart EA,  
353 Morton CC. Uterine leiomyomata and decreased height: a common HMG2  
354 predisposition allele. *Hum Genet*. 2009 Apr;125(3):257-63.
- 355 34 Bulun SE, Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS 5th, Dyson MT, Navarro A,  
356 Marsh EE, Zhao H, Maruyama T, Chakravarti D, Kim JJ, Wei JJ. Uterine Leiomyoma  
357 Stem Cells: Linking Progesterone to Growth. *Semin Reprod Med*. 2015  
358 Sep;33(5):357-65.
- 359 35 Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A,  
360 Lindblom B. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during  
361 the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol*  
362 *Metab*. 1998 Nov;83(11):4092-6.
- 363 Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, Lindblom  
364 B. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the  
365 menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol*  
366 *Metab*. 1998 Nov;83(11):4092-6.
- 367 36 Grings AO, Lora V, Ferreira GD, Brum IS, Corleta Hv, Capp E. Protein expression  
368 of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  and aromatase in myometrium and uterine leiomyoma.  
369 *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(2):113-7.
- 370 37 Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Wetzka B, Smith SK. Distribution of  
371 the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein  
372 in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod*. 1997 Apr;12(4):815-  
373 22.
- 374 38 Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J.  
375 Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and  
376 progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the  
377 menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum*  
378 *Reprod*. 1999 Nov;14(11):2844-50.
- 379 39 Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, Jiang B, Tosti C, Centini G, Shen FR, Chen YG,  
380 Petraglia F. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma:

- 381 correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril*. 2015  
382 Jul;104(1):170-5.
- 383 40 Lamminen S, Rantala I, Helin H, Rorarius M, Tuimala R. Proliferative activity of  
384 human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol*  
385 *Obstet Invest*. 1992;34(2):111-4.
- 386 41 Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL,  
387 Stampfer MJ, Hunter DJ. A prospective study of reproductive factors and oral  
388 contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 1998  
389 Sep;70(3):432-9.
- 390 42 O'Connor KA, Ferrell R, Brindle E, Trumble B, Shofer J, Holman DJ, Weinstein M.  
391 Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause*.  
392 2009 Nov-Dec;16(6):1178-87.
- 393 43 Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of  
394 oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet*  
395 *Gynaecol*. 1999 Aug;106(8):857-60.
- 396 44 Sommer EM, Balkwill A, Reeves G, Green J, Beral DV, Coffey K; Million Women  
397 Study Collaborators. Effects of obesity and hormone therapy on surgically-confirmed  
398 fibroids in postmenopausal women. *Eur J Epidemiol*. 2015 Jun;30(6):493-9.
- 399 45 Palomba S, Sena T, Morelli M, Noia R, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of different  
400 doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet*  
401 *Gynecol Reprod Biol*. 2002 May 10;102(2):199-201.
- 402 46 Hammoud AO, Asaad R, Berman J, Treadwell MC, Blackwell S, Diamond MP.  
403 Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J*  
404 *Minim Invasive Gynecol*. 2006 Sep-Oct;13(5):386-90.
- 405 47 Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, Islam  
406 MS, Tranquilli AL, Reis FM, Ciarmela P. Uterine fibroids: pathogenesis and  
407 interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int*.  
408 2013;2013:173184.
- 409 48 Tanwar PS, Lee HJ, Zhang L, Zukerberg LR, Taketo MM, Rueda BR, Teixeira JM.  
410 Constitutive activation of Beta-catenin in uterine stroma and smooth muscle leads to  
411 the development of mesenchymal tumors in mice. *Biol Reprod*. 2009 Sep;81(3):545-  
412 52.
- 413 49 Ono M, Yin P, Navarro A, Moravek MB, Coon JS 5th, Druschitz SA, Serna VA,  
414 Qiang W, Brooks DC, Malpani SS, Ma J, Ercan CM, Mittal N, Monsivais D, Dyson  
415 MT, Yemelyanov A, Maruyama T, Chakravarti D, Kim JJ, Kurita T, Gottardi CJ,  
416 Bulun SE. Paracrine activation of WNT/ $\beta$ -catenin pathway in uterine leiomyoma stem  
417 cells promotes tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 15;110(42):17053-  
418 8.
- 419 50 Pérot G, et al. MED12 Alterations in Both Human Benign and Malignant Uterine  
420 Soft Tissue Tumors. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e40015.
- 421 51 Arici A, Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in  
422 leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil*  
423 *Steril*. 2000 May;73(5):1006-11.

- 424 52 Norian JM, Malik M, Parker CY, et al. Transforming growth factor beta3 regulates  
425 the versican variants in the extracellular matrix-rich uterine leiomyomas. *Reproductive*  
426 *Sciences* (Thousand Oaks, Calif.). 2009 Dec;16(12):1153-1164.
- 427 53 Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of  
428 leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin Reprod Med.* 2010  
429 May;28(3):180-203..
- 430 54 Arango NA, Szotek PP, Manganaro TF, Oliva E, Donahoe PK, Teixeira J.  
431 Conditional deletion of beta-catenin in the mesenchyme of the developing mouse  
432 uterus results in a switch to adipogenesis in the myometrium. *Dev Biol.* 2005 Dec  
433 1;288(1):276-83.
- 434 55 Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: I.  
435 Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1994 Apr;83(4):556-65.
- 436 56 Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Guzinski GM, Stolley PD.  
437 Effectiveness of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2000 Mar;95(3):319-26.
- 438 57 Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and  
439 management. *Fertil Steril.* 1981 Oct;36(4):433-45.
- 440 58 Malone LJ. Myomectomy: recurrence after removal of solitary and multiple  
441 myomas. *Obstet Gynecol.* 1969 Aug;34(2):200-3..
- 442 59 Acién P, Quereda F. Abdominal myomectomy: results of a simple operative  
443 technique. *Fertil Steril.* 1996 Jan;65(1):41-51.
- 444 60 Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, Toti P, Tranquilli AL, Petraglia F, Castellucci  
445 M, Ciarmela P. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible  
446 therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):921-34.
- 447 61 Engel JB, Audebert A, Frydman R, Zivny J, Diedrich K. Presurgical short term  
448 treatment of uterine fibroids with different doses of cetrorelix acetate: a double-blind,  
449 placebo-controlled multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007  
450 Oct;134(2):225-32.
- 451 62 Malik M, et al. Gonadotropin-releasing Hormone Analogues Inhibit Leiomyoma  
452 Extracellular Matrix Despite Presence of Gonadal Hormones. *Fertil*  
453 *Steril.* 2016;105(1):214-24..
- 454 63 Filicori M, Hall DA, Loughlin JS, Rivier J, Vale W, Crowley WF Jr. A  
455 conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary  
456 desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet*  
457 *Gynecol.* 1983 Nov 15;147(6):726-7.
- 458 64 Shaw RW. New approaches to the management of fibroids. *Curr Opin Obstet*  
459 *Gynecol.* 1991 Dec;3(6):859-64.
- 460 65 Stovall TG, Muneyyirci-Delale O, Summitt RL Jr, Scialli AR. GnRH agonist and  
461 iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a  
462 randomized controlled trial. Leuprolide Acetate Study Group. *Obstet Gynecol.* 1995  
463 Jul;86(1):65-71.

- 464 66 Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D,  
465 Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 23;2:16043.
- 466 67 Palomba S, Orio F Jr, Russo T, Falbo A, Tolino A, Lombardi G, Cimini V, Zullo F.  
467 Antiproliferative and proapoptotic effects of raloxifene on uterine leiomyomas in  
468 postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2005 Jul;84(1):154-61.
- 469 68 Liu J, et al. Concentration-dependent Effects of a Selective Estrogen Receptor  
470 Modulator Raloxifene On Proliferation and Apoptosis in Human Uterine Leiomyoma  
471 Cells Cultured in Vitro. *Hum Reprod*. 2007;22(5):1253-9.
- 472 69 Chung YJ, et al. Comparison of the Inhibitory Effect of Gonadotropin Releasing  
473 Hormone (GnRH) Agonist, Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM),  
474 Antiprogestosterone On Myoma Cell Proliferation in Vitro. *Int J Med  
475 Sci*. 2014;11(3):276-81.
- 476 70 Cetin E, Al-Hendy A, Ciebiera M. Non-hormonal Mediators of Uterine Fibroid  
477 Growth. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(5):361-370.