

Cirurgía

Manejo de los miomas uterinos

Management of uterine myomas

Javier Monleón, M^a Carmen Castillo, Amparo Sanromá, Olivia Vega, Antonio Pellicer.
Servicio de Ginecología y Reproducción. Hospital Universitario La Fe

Resumen

Los miomas uterinos constituyen una patología muy frecuente con múltiples formas de abordaje. Deben ser tratados de manera expectante si no causan problemas, y en todo caso asociar un tratamiento sintomático. Durante la gestación es preferible no tocarlos, y si se busca fertilidad conviene extirpar los que alteran la cavidad y aquellos mayores de 5 cm. La terapia farmacológica específica para el mioma, como los análogos de GHRH y la mifepristona disminuyen síntomas y tamaño, pero recidivan tras dejar el tratamiento. La cirugía sigue siendo el gold standard, tanto la histerectomía para un tratamiento radical, como la miomectomía si se pretende conservar el útero. La vía laparoscópica se consolida como eficiente y segura y la histeroscópica es de elección en miomas submucosos. Junto a ellas se abre un abanico de nuevas terapias como la embolización de la arteria uterina, miolisis con radiofrecuencia... de entre las que destaca el HIFU (High intensity focused ultrasound) por su potencial y poca invasividad. Tamaño y número de miomas y preferencias de la paciente son los parámetros fundamentales para orientar el tratamiento.

Palabras clave: Miomas uterinos. Leiomiomas. manejo miomas. HIFU. Mifepristone.

Summary

Uterine myomas are a frequent benign pathology with multiple ways of treatment. Expectant management is elective if there are no complications, and symptomatic treatments may be associated. Observation is also the best option during pregnancy. In cases of infertility, surgery is indicated in submucous fibroids and those bigger than 5cm. Pharmacologic therapies such as GnRH analogues and mifepristone decrease both symptomatology and size, but the effect fails after finishing the treat-

Correspondencia: Dr. Javier Monleón Sancho,
Servicio de Ginecología y Reproducción.
Hospital Universitario La Fe.
Avda Campanar 21, Valencia 46009
e-mail: monleon_javsan@gva.es

ment. Surgery is still being gold standard with total Hysterectomy as a definitive solution, and myomectomy when uterus is to be preserved. Laparoscopic approach is efficient and safe, and hysteroscopic resection is the first option in submucous myoma. New therapies such as uterine artery embolization, myolysis, and HIFU (high intensity focused ultrasound) appear as promising because of its great potential and low invasivity. Number and size of myomas, as well as patient preference must be the basic parameters to focus the treatment.

Key words: Uterine fibroids. Leiomyomas, Myomas management. HIFU. Mifepristone.

Los miomas uterinos son el tumor más frecuente del aparato reproductor de la mujer en edad fértil (1) y su manejo y tratamiento supone uno de los pilares básicos de la ginecología. En este artículo pretendemos dar una visión de las distintas opciones terapéuticas y definir las más adecuadas en cada caso.

1.-INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 70% de las mujeres de raza blanca tienen un mioma a los 50 años. A los 35 la prevalencia ronda el 40% con un periodo de incidencia máxima entre los 30 y 40 años (2, 3, 4). Por tanto dado el progresivo retraso en la edad del primer parto en la actualidad éste se sitúa en la misma década que el máximo desarrollo de los miomas, y esto supone un importante reto a la hora de aconsejar a las mujeres estériles con un útero miomatoso.

Los miomas surgen a partir de alteraciones genéticas en células miometriales aisladas que se desarrollan clones independientes merced a una serie de influjos estimulan su crecimiento(5, 6) de entre los que destacan los niveles elevados de estrógenos y progesterona.

La sintomatología y forma de aparición es muy heterogénea, desde el hallazgo asintomático hasta la enfermedad invalidante (dolor, dispareunia...) o potencialmente letal (anemia severa), por es crucial valorar cada proceso en concreto de manera minuciosa.

En todo momento debemos tener presente que nos encontramos ante una enfermedad benigna. La probabilidad de un leiomiomasarcoma es tan remota (0,1% en mujeres fértiles y 0,23% de las HT), (4,7)..que debe excluirse del diagnóstico diferencial incluso en aquellas masas de crecimiento rápido. El riesgo que acarrea una histerectomía supera el de malignización, y no procede realizar aquella de forma preventiva.

Debe no obstante tenerse en cuenta en menopáusicas (la incidencia llega hasta 1,7%), con sangrado y dolor, y en mujeres de raza negra que toman tamoxifeno o han llevado Radioterapia(8-11).

2.- OBJETIVO TERAPÉUTICO

Puesto que nos enfrentamos a una patología benigna, cuyo crecimiento y sintomatología suelen ceder en la menopausia (12), nuestro principal objetivo será erradicar los síntomas y mejorar la calidad de vida durante el periodo fértil restante.

Disponemos de terapias que actúan directamente sobre el mioma, tratamientos sintomáticos y por último, opciones quirúrgicas entre las que incluiremos las nuevas tecnologías de radiología intervencionista, ultrasonidos, radiofrecuencia ...

Para aplicar una terapia deberemos valorar las características tanto del mioma (número, tamaño y localización) cuanto de la paciente (edad, sintomatología y deseo reproductivo). Tamaño y número no son indicaciones absolutas, si bien es cierto que según aumentan lo suele hacer también la gravedad de los síntomas.

Siempre hemos de valorar el beneficio de la conducta expectante, apoyada o no con fármacos, proporcionalmente a la levedad de la sintomatología, la calidad de vida y la cercanía de la menopausia. En general es el de elección cuando las condiciones lo permiten.

Trataremos de manera separada los casos con deseo de fertilidad y en los de gestación.

2.1 Miomas e Infertilidad

El efecto de los miomas sobre la fertilidad no acaba de estar claro (13-17). Son responsables del 2-3% de los casos de infertilidad, aunque se hallen en el 5-10% de las pacientes infértiles (18). En todo caso que no interfieren en la ovulación.

Parece que la localización del mioma y no su tamaño es el factor fundamental, debiéndose por tanto extirpar aquellos submucosos que alteran el contorno de la cavidad endometrial(13,14).

En el caso de miomas intramurales, no está claro su efecto, aunque sí afectan a la tasa de gestación por FIV cuando son mayores de 5 cm. Parece indicado la

extirpación de miomas en mujeres con infertilidad inexplicada, sobre todo si se van a someter a tratamientos de fertilidad (19, 20).

Los subserosos no afectan en general a la fertilidad.

2.2.- Mioma y Gestación

Aproximadamente el 10% de las gestantes tiene miomas (21). Suelen aumentar de tamaño en gran medida durante el primer trimestre, para estancarse, e incluso encoger después (22,23).

Aumentan ligeramente el riesgo, según su localización, de presentaciones anómalas, parto prematuro y CST, así como la tasa de abortos espontáneos (24). En raras ocasiones puede alterar la inserción placentaria provocando placentas previas, DPPNI...

La miomectomía no está indicada durante el embarazo para prevenir complicaciones (25), pero en las raras veces que sea necesaria sí puede realizarse (26,27).

3.- OPCIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento de los miomas ha sido clásicamente quirúrgico cuando rebasaba las posibilidades del tratamiento expectante, con poca opción para la farmacoterapia. Recientemente se han ido desarrollando nuevos tratamientos merced a la aplicación de nuevas tecnologías y fármacos que actúan directamente sobre el mioma. Hoy por hoy queda por concretar el lugar que corresponde a cada una de ellas, compitiendo con el todavía "gold standard" que supone la cirugía.

3.1.- Tratamiento Farmacológico

Distinguiremos entre aquellos fármacos destinados a actuar específicamente sobre los miomas, disminuyendo su tamaño y por ende su sintomatología, que denominaremos como tratamiento específico, y el conjunto de medicamentos cuyo objetivo es disminuir la sintomatología como sangrado y dolor, y que con frecuencia se emplean en las pacientes con úteros miomatosos para mejorar su calidad de vida.

a) Tratamiento Sintomático

Suelen estar enfocados al manejo del sangrado y reducen problemas añadidos como la oligovulación, mejorando así la calidad de vida en el manejo expectante. En general tienen una alta tasa de fallos (28) y un elevado número de pacientes acaban en un proceso

quirúrgico (29) no obstante dado que son relativamente inocuos pueden probarse durante un periodo de unos 3-6 meses. No están indicados en casos con deseo de fertilidad (30).

Los agentes antifibrinolíticos como el Ácido tranexámico pueden contribuir a disminuir la menorragia y pueden usarse como primera opción ya que son seguros y muy bien tolerados (31).

El DIU de progesterona (Mirena®) parece mostrar mejoría en el sangrado y volumen uterino (32-34). Aunque exige cierta precaución en miomas submucosos es también bien tolerado.

Los Estroprogestágenos (ACO), tienen una eficacia limitada (35,36) pero pueden ayudar regulando el ciclo y no parece que aumenten el desarrollo de nuevos miomas.

Otras sustancias como AINEs, raloxifeno...no han demostrado un beneficio directo, si bien pueden usarse en casos seleccionados (37-39).

b) Terapia específica del mioma

Su objetivo es reducir el tamaño del mioma mismo. Hoy por hoy todavía son una terapia provisional previa a la cirugía, pero el desarrollo de nuevos fármacos parece prometedor. Describiremos los más importantes:

+ Análogos GnRH Constituyen una eficaz terapia, creando un clima menopáusico, que conlleva mejoría de la anemia y reducción del volumen tumoral (35-60%) (35, 36, 40) pero no se debe prolongar más allá de 4-6 meses (41) debido a efectos secundarios y la osteoporosis que provocan. Síntomas y volumen se reproducen al abandonar el tratamiento.

Como tratamiento previo a una cirugía, podemos esperar mejoría de la anemia y reducción del tamaño uterino que facilite la histerectomía (42). No obstante si a los dos o tres meses no hay reducción del tamaño, no es aconsejable continuar el tratamiento. Por otro lado dificultan la miomectomía al dificultar la disección del plano de clivaje entre mioma y miometrio.

En el caso de la Histeroscopia amén de la reducción de tamaño, provocan una atrofia endometrial que facilita la intervención.

Los antagonistas de la GnRH han demostrado efectos superponibles.

+ Mifepristona: Es un antiprogestágeno que ha demostrado reducción de los síntomas (anemia, sangrado, dolor) y del volumen uterino del 26 al 74%, comparable a los análogos (43-47). Se han comparado pautas de 10 y 5 mg/día, obteniendo resultados similares en cuanto a beneficio en la sintomatología y

reducción de tamaño, con menor tasa de amenorrea y efectos secundarios sensiblemente reducidos con la menor dosis (48).

Al abandonar el tratamiento, también recidivan los síntomas y de nuevo se recupera el volumen.

Se postula como un tratamiento prometedor, aunque debe seguir siendo considerado en fase experimental.

+ Inhibidores de la aromataasa, moduladores selectivos del receptor de la progesterona (Asoprisnil) y otra serie de moléculas han demostrado efectos en la reducción del volumen, pero siguen en fase de estudio(49,50).

3.2.- Técnicas intervencionistas: Quirúrgicas y radiológicas.

La Histerectomía es el tratamiento definitivo y radical para solucionar la patología miomatosa. La miomectomía, por distintas vías, ofrece la posibilidad de conservar el útero. Es perentorio destacar la Histeroscopia como técnica de elección para la miomectomía submucosa.

En los últimos años han surgido una serie de técnicas menos invasivas, y con menor impacto tanto radiológicas como la embolización de las arterias uterinas (UAE) y la ablación mediante ultrasonidos de alta intensidad focalizados (HIFU) o propiamente quirúrgicas como la miolisis porradiofrecuencia...

+ Miolisis

Hace referencia a la coagulación térmica con calor o frío del tejido miomatoso (51-54) dirigida por laparoscopia o percutánea. Aunque en principio se trata de una técnica de más fácil aplicación que la miomectomía, la complejidad de delimitar el campo de energía con posibles lesiones de órganos vecinos y las limitaciones propias, disminuyen sus indicaciones a casos muy concretos.

+ Histerectomía

Es el tratamiento radical que además de solucionar los síntomas elimina la posibilidad de recurrencia de los miomas y proporciona una solución definitiva y por tanto atractiva para mujeres que han completado su deseo genésico y desean evitar problemas futuros.

No obstante es preciso valorar los problemas de morbilidad asociados y ajustar bien la indicación sopesando el balance riesgo-beneficio, conociendo la existencia de tratamientos alternativos (55).

También es preciso analizar la vía quirúrgica, siendo de elección la vaginal con menor coste y morbilidad, seguida de la laparoscópica que permite me-

yor acceso al resto de la cavidad abdominal, y la laparotomía que deber reservarse para grandes tamaños tumorales y problemas añadidos, siempre dentro de las habilidades del cirujano.

Debemos tenerla presente en mujeres que no deseen tener más hijos, sobre todo en casos que no responden a otras terapias, bien médicas bien quirúrgicas, casos con patología uterina asociada (adenomiosis, SIL...) o alto riesgo de recurrencia, y en aquellos con múltiples miomas y sintomatología que deseen una solución definitiva.

+ Miomectomía

Es la solución clásica para mujeres que desean conservar el útero siendo una terapia efectiva para el sangrado y la presión pélvica. El tiempo operatorio y la estancia hospitalaria son comparables a la histerectomía (56, 57), y el riesgo de realizar una histerectomía por complicaciones está en torno al 1% en manos expertas. 4

No obstante las complicaciones aumentan proporcionalmente al número de miomas extirpados (58), y más de la mitad de las pacientes desarrollan nuevos miomas (59,60), necesitando nueva cirugía hasta en un 10-25% (61-63). A todo ello se añade el riesgo de cicatriz uterina ante un posible embarazo. Aunque este es menor que en una cesárea clásica, es aconsejable realizar una CST electiva si se llega a cavidad endometrial o se extirpa gran volumen tumoral alterando la estructura miometrial gravemente. (64-66). La paciente debe esperar 6 meses (como mínimo 3) antes de concebir tras una miomectomía.

Para la realización de una miomectomía debemos contemplar tres posibles vías quirúrgicas. Si se trata de un mioma submucoso es de elección la histeroscópica(27,67), mientras que en los subserosos o intramurales disponemos de la laparotomía (LPT) y la laparoscopia (LPS).

La histeroscopia Es una técnica poco invasiva, a menudo con anestesia local y cirugía ambulatoria, que tiene una recuperación muy rápida. Proporciona buenas tasas de curación de los síntomas (68) y fertilidad (69), cuando se trata de miomas tipo 0 y I (improntan en la cavidad más de la mitad de su volumen). Los tipo II requieren cirujanos expertos y a menudo varios procedimientos (67).

Es importante controlar el balance hídrico durante la intervención para evitar complicaciones con un nivel de recomendación I B(27).

La laparoscopia es una buena alternativa a la LPT clásica con mejores tasas de recuperación y menor sangrado. La fertilidad y embarazos posteriores muestran comportamientos similares en roturas uteri-

nas, si bien la pericia del cirujano en las suturas es crucial. El límite depende fundamentalmente del cirujano, pero en general un tamaño de 8 cm o la existencia de más de 3 miomas deben inclinarnos a una laparotomía.

+ Embolización Arteria uterina o del mioma

Es una opción mínimamente invasiva con menor tiempo de ingreso y mejor recuperación que la cirugía (70). Requiere radiólogos entrenados, una analgesia importante en las primeras 48 horas, y conlleva mayor número de complicaciones y reingresos así como una tasa de fallo en el tratamiento mayor (71). Además disminuye la reserva ovárica y puede provocar alteraciones en la placentación en futuros embarazos.

Debe ser reservada para mujeres muy concienciadas, que quieran preservar el útero y no deseen gestar.

Parece que en la actualidad pierde protagonismo a favor de otras técnicas poco invasivas.

HIFU (Ultrasonidos de alta intensidad guiados)

Consiste en la concentración de un haz de ultrasonidos desde un transductor en contacto con la piel, guiados bien por ecografía bien por RNM. Se produce una necrosis del mioma (ablación) merced al aumento de temperatura y los fenómenos de cavitación.

La sintomatología disminuye en la mayoría de los casos tras el tratamiento, de manera suficiente para la paciente, perdurando el efecto en el tiempo. El volumen tumoral decrece moderadamente a lo largo del primer año (72-74). Los efectos adversos suelen ser menores (Quemaduras leves) y poco frecuentes, y la recuperación es prácticamente inmediata (75,76).

Además las gestaciones posteriores no parecen comprometidas.

La duración del tratamiento (unas tres horas para miomas 5cm) y el coste son los principales inconvenientes, aunque con el avance tecnológico y la mayor experiencia de los cirujanos/radiólogos supone la línea más prometedora como alternativa a la cirugía clásica.

4.- CONCLUSIONES

Al revisar la literatura resulta extremadamente complicado realizar un meta-análisis y extraer conclusiones categóricas basadas en la evidencia, dada la cantidad ingente de publicaciones y la heterogeneidad de las mismas.

Por tanto las recomendaciones se basan en resultados de trabajos no aleatorizados y a menudo no controlados, con diversidad en cuanto a las clasificaciones, resultados principales...

En *mujeres asintomáticas* es de elección el manejo expectante (grado IIc) como norma general. En casos de infertilidad, hidronefrosis o tumoraciones gigantes debe contemplarse otras posibilidades.

Debe abandonarse la idea de un tratamiento pro filáctico tanto por si el mioma crece en el futuro o se maligniza, puesto que el riesgo de la intervención supera con creces la escasa probabilidad de complicaciones potenciales.

Aquellas *pacientes premenopáusicas* que han cumplido su deseo genésico pueden beneficiarse de un tratamiento médico sintomático adecuado a sus necesidades (IIIc), destacando el uso de DIU liberador de levonorgestrel (MIRENA(r))(IIc), con el objetivo de esperar a la menopausia.

En los casos que se indique un proceso definitivo, la Histerectomía es de elección, generando adecuados niveles de satisfacción (IIA).

Mención especial requiere los miomas submucosos donde se recomienda la resección histeroscópica con grado recomendación IB.

La utilización de otras técnicas como la miolisis laparoscópica, embolización arteria uterina, ablación con ultrasonidos etc aunque tienen un futuro prometedor, deben reservarse para casos concretos.

En *mujeres con deseo genésico* se recomienda la miomectomía (Ib). La vía de elección dependerá de la experiencia del cirujano y tamaño y número de miomas. Podemos establecer como referencia un número máximo de tres, con un tamaño de 8cm como suma del diámetro máximo todos los miomas.

Otros métodos como HIFU parecen demostrar su utilidad sin afectar a la fertilidad futura, como puede acontecer con el uso de otras tecnologías (IIc).

Por último en las *mujeres postmenopáusicas* no se debe recomendar el tratamiento pro filáctico, y solo en aquellos casos con crecimiento rápido debe excluirse la posibilidad de un sarcoma, que ronda el 1-2% (IIc).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Solomon LA, Schimp VL, Ali-Fehmi R, Diamond MP, Mu nkarah AR.:** Clinical update of smooth muscle tumors of the uterus. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12:401-8.
2. **Cramer, SF, Patel, A.:** The frequency of uterine leiomyomas. Am J Clin Pathol 1990; 94:435.
3. **Guamaccia MM, Rein MS.:** Traditional surgical approaches to uterine fibroids: Abdominal myomectomy and hysterectomy. Clin Obstet Gynecol. 2001; 44: 385-400.
4. **Verkauf BS.:** Myomectomy for fertility enhancement and preservation. Fertil Steril 1992;58:1-15.

5. **Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, McClelland G.:** Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas determined by electrophoresis by glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:1168-73.
6. **Rein MS, Friedman AJ, Barbieri RL, Pavelka K, Fletcher JA, Morton CC.:** Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1991;77:923-6.
7. **Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr, Schlaerth JB.:** Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:968-76.
8. **Parker WH, FuYS, BerekJS.:** Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414-8.
9. **Leibsohn, S, d'Ablaing, G, Mishell, DR Jr, Schlaerth, JB.:** Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:968.
10. **Harlow, BL, Weiss, NS, Lofton, S.:** The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:399.
11. **Wysocki, DK, Honig, SF, Beitz, J.:** Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002; 346:1832.
12. **Peddada, SD.:** Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:19887.
13. **Klatsky, PC.:** Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:357.
14. **MPritts, EA, Parker, WH, Olive, DL.:** Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2008; .:
15. **Orisaka, M, Kurokawa, T, Shukunami, K, et al.:** A comparison of uterine peristalsis in women with normal uteri and uterine leiomyoma by cine magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135:111.
16. **Donnez, J, Jadoul, P.:** What are the implications of myomas on fertility?: A need for a debate?. *Hum Reprod* 2002; 17:1424.
17. **Myomas and reproductive function The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons.:** *Fertility and Sterility* 2008; 90: S125-S130.
18. **Buttram, VC Jr, Reiter, RC.:** Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36:433.
19. **Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG.:** Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007;13:465-76.
20. **Kolankaya A, Arici A.:** Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:145-52.
21. **Laughlin, SK, Baird, DD, Savitz, DA, et al.:** Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol* 2009; 113:630.
22. **Lev-Toaff AS, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Arenson RL, Toaff ME.:** Leiomyomas in pregnancy: sonographic study. *Radiology* 1987;164:375-80.
23. **Neiger R, Sonek JD, Croom CS, Ventolini G.:** Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. *J Reprod Med* 2006;51:671-4.
24. **Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY.:** Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:357-66.
25. **Rice JP, Kay HH, Mahony BS.:** The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1212-6.
26. **Burton CA, Grimes DA, March CM.:** Surgical management of leiomyomata during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74:707-9.
27. **Lefebvre, G, Vilos, G, Allaire, C, et al.:** The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25:396.
28. **Carlson, KJ, Miller, BA, Fowler, FJ Jr.:** The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1994; 83:566.
29. **Marjoribanks, J, Lethaby, A, Farquhar, C.:** Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003855.
30. **Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA.:** Non-surgical management of leiomyoma: impact of fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:239-43.
31. **Lethaby, A, Farquhar, C, Cooke, I.:** Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000249.
32. **Grigorieva, V, Chen-Mok, M, Tarasova, M, Mikhailov, A.:** Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79:1194.
33. **Starzewski, A, Iwanicki, M.:** [Intrauterine therapy with levonorgestrel releasing IUD of women with hypermenorrhea secondary to uterine fibroids]. *Ginekol Pol* 2000; 71:1221.
34. **Magalhaes, J, Aldrighi, JM, de Lima, GR.:** Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007; 75:193.

35. **Friedman, AJ, Barbieri, RL, Doubilet, PM, et al.:** A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1988; 49:404.
36. **Carr, BR, Marshburn, PB, Weatherall, PT, et al.:** An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1217.
37. **Makarainen, L, Ylikorkala, O.:** Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:974.
38. **Ylikorkala, O, Pekonen, F.:** Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1986; 68:10.
39. **Palomba, S, Sammartino, A, Di Carlo, C, et al.:** Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001; 76:38.
40. **Minaguchi, H, Wong, JM, Snabes, MC.:** Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J Reprod Med* 2000; 45:481.
41. **Lethaby, A, Vollenhoven, B, Sowter, M.:** Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002; 109:1097.
42. **Stovall, TG, Muneyirci-Delale, O, Summitt, RL Jr, Scialli, AR.:** GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. *Leuprolide Acetate Study Group. Obstet Gynecol* 1995; 86:65.
43. **Steinauer, J, Pritts, EA, Jackson, R, Jacoby, AF.:** Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1331.
44. **Fiscella, K, Eisinger, SH, Meldrum, S, et al.:** Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1381.
45. **Murphy, AA, Kettel, LM, Morales, AJ, et al.:** Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestosterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:513.
46. **Eisinger, SH, Bonfiglio, T, Fiscella, K, et al.:** Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:227.
47. **Carbonell Esteve, JL, Acosta, R, Heredia, B, et al.:** Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1029.
48. **Hodgen, GD.:** Antiprogestins: the political chemistry of RU486. *Fertil Steril* 1991; 56:394.
49. **Shozu, M, Murakami, K, Segawa, T, et al.:** Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2003; 79:628.
50. **Levy B.:** Modern management of uterine fibroids. *Acta Obstet Gynecol.* 2008;87:812-23
51. **Tropeano G, Amoroso S, Scambia G.:** Non-surgical management of uterine fibroids. *Hum Reprod Update* 2008;14:259-74.
52. **Luo X, Shen Y, Song WX, Chen PW, Xie XM, Wang XY.:** Pathologic evaluation of uterine leiomyoma treated with radiofrequency ablation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99:913.
53. **Bergamini V, Ghezzi F, Cromi A, Bellini G, Zanconato G, Scarperi S, et al.:** Laparoscopic radiofrequency thermal ablation: A new approach to symptomatic uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:768-73.
54. **Kim HS, Tsai J, Jacobs MA, Kamel IR.:** Percutaneous imageguided radiofrequency thermal ablation for large symptomatic uterine leiomyomata after uterine artery embolization: A feasibility and safety study. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:41
55. **Wallach, EE, Vlahos, NF.:** Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104:393.
56. **Hillis, SD, Marchbanks, PA, Peterson, HB.:** Uterine size and risk of complications among women undergoing abdominal hysterectomy for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996; 87:539.
57. **Iverson, RE Jr, Chelmow, D, Strohbehn, K, et al.:** Relative morbidity of abdominal hysterectomy and myomectomy for management of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996; 88:415.
58. **Management of Uterine Fibroids.:** Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 34. AHRQ Publication No. 01-E051, January 2001. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. www.ahrq.gov/clinic/epcsums/uter-summ.htm (Accessed 3/7/05).
59. **Fedele, L, Parazzini, F, Luchini, L, et al.:** Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonographic study. *Hum Reprod* 1995; 10:1795.
60. **Hanafi, M.:** *Obstet Gynecol* 2005; 105:877.
61. **Malone, LJ.:** Myomectomy: Recurrence after removal of solitary and multiple myomas. *Obstet Gynecol* 1969; 34:200.
62. **Buttram, VC Jr.:** Uterine leiomyomata—aetiology, symptomatology and management. *Prog Clin Biol Res* 1986; 225:275.
63. **Fauconnier, A, Chapron, C, Babaki-Fard, K, Dubuisson, JB.:** Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum Reprod Update* 2000; 6:595.

64. **Stotland, NE, Lipschitz, LS, Caughey, AB.:** Delivery strategies for women with a previous classic cesarean delivery: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1203.
65. **Garnet, JD.:** Uterine rupture during pregnancy. An analysis of 133 patients. *Obstet Gynecol* 1964; 23:898.
66. **Dubuisson, JB, Fauconnier, A, Deffarges, JV, et al.:** Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 15:869.
67. **Wamsteker, K, Emanuel, MH, de Kruif, JH.:** Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993; 82:736.
68. **Derman, SG, Rehnstrom, J, Neuwirth, RS.:** The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1991; 77:591.
69. **Ubaldi, F, Toumaye, H, Camus, M, et al.:** Fertility after hysteroscopic myomectomy. *Hum Reprod Update* 1995; 1:81.
70. **Gupta, J, Sinha, A, Lumsden, M, Hickey, M.:** Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005073.
71. **Edwards, RD, Moss, JG, Lumsden, MA, Wu, O, et al.:** Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med* 2007; 356:360.
72. **Stewart, EA, Rabinovici, J, Tempany, CM, et al.:** Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006; 85:22.
73. **Fennessy, FM, Tempany, CM, McDannold, NJ, et al.:** Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery—results of different treatment protocols. *Radiology* 2007; 243:885.
74. **Stewart, EA, Gostout, B, Rabinovici, J, et al.:** Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol* 2007; 110:279.
75. **O'Sullivan, AK, Thompson, D, Chu, P, et al.:** Cost-effectiveness of magnetic resonance guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25:14.
76. **Zowall, H, Cairns, JA, Brewer, C, et al.:** Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids. *BJOG* 2008; 115:653.