

Miomatose Uterina

*Autoria: Federação Brasileira das Sociedades
de Ginecologia e Obstetrícia*

Elaboração Final: 2 de setembro de 2002

Participantes: Bozzini N, Borsari R, Donadio N, Guedes RC,
Messina ML, Bonduki C, Aoki T, Airoso P, Baracat EC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Pesquisa realizada na base de dados Cochrane Review In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software, utilizando os seguintes termos: Leiomyomata/fibroids uterine/conservative treatment/GnRH analogue/myomectomy/laparoscopy/embolization/histrectomy/ultrasonography/hysterosonography/hysteroscopy. Foram citados os artigos mais importantes nos últimos dez anos e outros de interesse, anteriores a essa data, que constavam na bibliografia dos primeiros.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

1. Determinar propedêutica mínima obrigatória para pacientes portadoras de leiomioma uterino;
2. Determinar as indicações, riscos e benefícios dos tratamentos clínico e cirúrgico do leiomioma uterino.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Leiomiomas são os tumores pélvicos sólidos mais freqüentes nas mulheres em idade fértil, tornando-se sintomático em 20% a 50% dessas mulheres. Por serem freqüentemente assintomático, estima-se que essa prevalência possa ser ainda maior¹(B)²(A)³(D). São freqüentemente detectados entre 30 e 40 anos, sendo relativamente raros em mulheres jovens e na pós-menopausa. Estudos demográficos relatam uma freqüência entre três a nove vezes maior em mulheres negras em relação às brancas⁴(D).

Cerca de 30% dos casos apresentam-se com irregularidade menstrual, sendo a menorragia a mais freqüente⁵(D). O aumento do volume uterino freqüentemente leva a aumento da pressão pélvica, relacionada a dor e compressão de outras estruturas como reto e bexiga, causando obstipação e incontinência urinária⁶(D). Complicações durante a gestação e infertilidade também podem estar relacionadas ao quadro clínico.

O diagnóstico do leiomioma uterino é realizado pela associação de dados do exame ginecológico e achados de imagem, devendo-se destacar alguns diagnósticos diferenciais importantes como endometriose, adenomiose, carcinoma de endométrio e hemorragia uterina disfuncional (HUD)⁶(D). Desses, com exceção da HUD, que é diagnóstico de exclusão, as outras doenças podem coexistir com o leiomioma uterino, dificultando seu diagnóstico e tratamento.

PROPEDÊUTICA MÍNIMA

Técnicas propedêuticas consagradas como ecografia transabdominal, endovaginal, ressonância nuclear magnética, histerossalpingografia, histeroscopia e recentemente a histerossonografia têm contribuído para diagnóstico e localização do leiomioma, propiciando a escolha da terapêutica mais adequada^{7,8}(C)⁹(B)¹⁰(D).

O recente desenvolvimento tecnológico dos equipamentos ultra-sonográficos, sobretudo a introdução dos transdutores endovaginais de alta freqüência e sua variada aplicabilidade clínica, faz da ultra-sonografia transvaginal um grande avanço no diagnóstico das doenças ginecológicas^{11,12}(B).

ULTRA-SONOGRAFIA

Transabdominal

Trata-se de um exame consagrado, de fácil realização (porém, examinador dependente), não-invasivo e de relativo baixo custo. Ainda representa um importante papel diagnóstico em centros médicos menores. Alguns trabalhos relatam eficácia igual ao transvaginal em 60% a 80% dos casos, sendo importante o uso do ultra-som transabdominal para estudo de reparos anatômicos em mulheres sem exames anteriores⁷(C). Contudo, a visualização de estruturas menores, como anexos, fica mais clara na via transvaginal, principalmente em mulheres portadoras de leiomiomas¹³(B).

Endovaginal

Trata-se de um exame com ótima sensibilidade e especificidade (99% e 91%, respectivamente) no mapeamento e mensuração dos leiomiomas¹⁴(B). Também é de fácil realização, rápido, custo – benefício bom e pequeno desconforto adicional para a paciente (em relação ao transabdominal), o que não altera sua aceitação. Estudos comparativos relatam sua superioridade em relação ao transabdominal, principalmente na visualização de anexos, tumores pélvicos e outras doenças pélvicas sem diagnóstico esclarecido⁷(C)¹¹⁻¹³(B). Alguns autores sugerem seu uso como primeira escolha na investigação do sangramento uterino anormal de mulheres em idade reprodutiva¹²(B).

HISTEROSCOPIA

O procedimento histeroscópico, apesar de necessitar de maior aporte tecnológico e hospitalar, ter custo mais elevado, ser invasivo, e portanto mais desconfortável para a paciente, tem ganhado importância não apenas no diagnóstico de leiomiomas submucosos, por exemplo, mas tam-

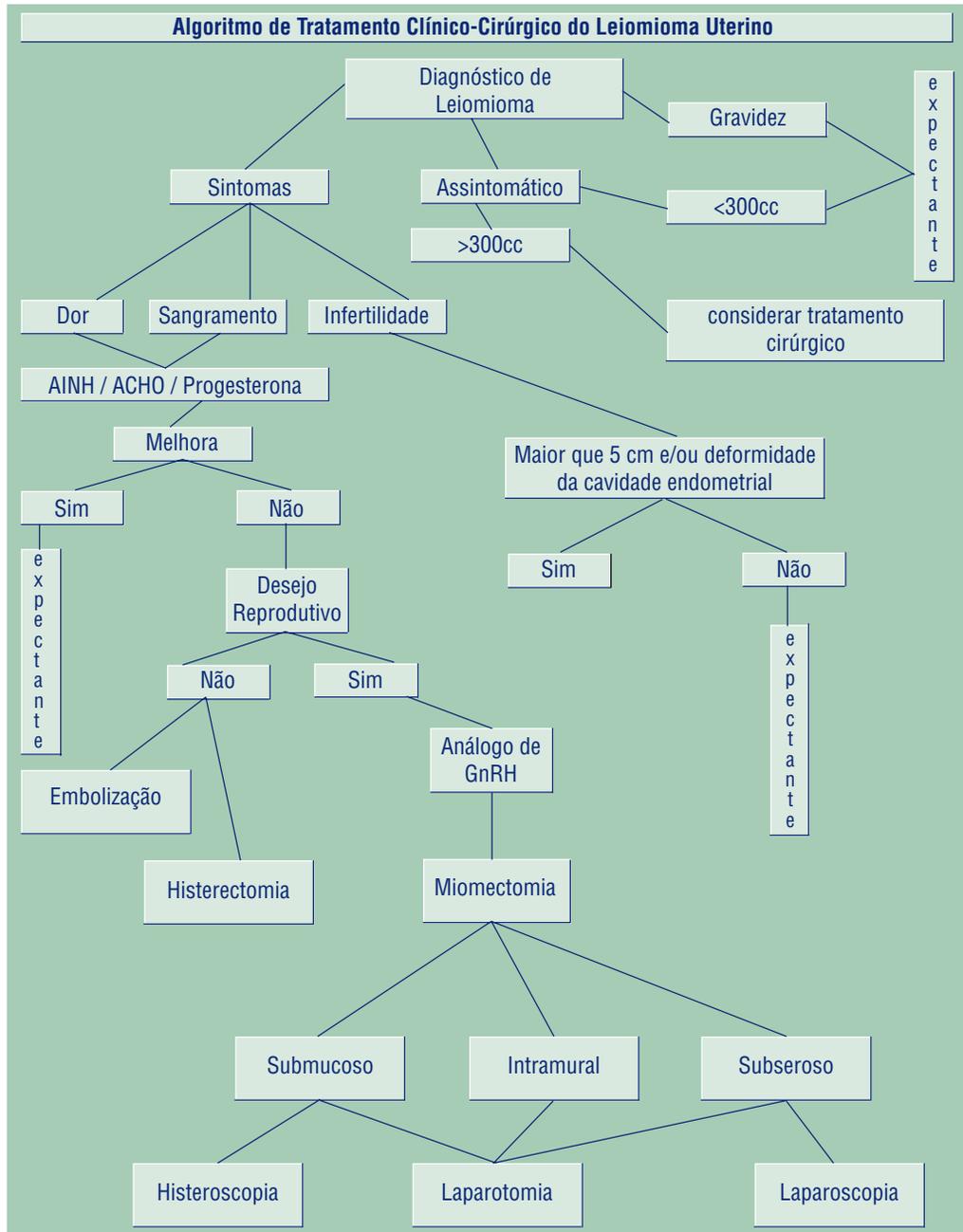
bém na terapêutica conservadora e minimamente invasiva do mesmo. Sua importância fica ainda mais clara em mulheres pós-menopausa que apresentam sangramento uterino anormal, nas quais, como comentado anteriormente, o diagnóstico de leiomioma é relativamente mais raro, tornando importante o diagnóstico diferencial com carcinoma de endométrio, por exemplo¹⁵(C).

HISTEROSSALPINGOGRAFIA

Sabe-se que a infertilidade ocorre em aproximadamente 27,5% das mulheres com leiomioma¹⁶(D), sendo essa uma importante demanda de pacientes que procuram cirurgias conservadoras. Nesse grupo de pacientes, surge a importância da histerossalpingografia. No pré-operatório, o procedimento é importante na exclusão de outras causas de infertilidade (causas tubo-ovarianas, mais frequentes) e não no diagnóstico do leiomioma, em que sua contribuição é pequena¹⁰(D). No pós-operatório, assume importância na observação da manutenção da integridade da tuba uterina, algumas vezes prejudicada por processos aderenciais ou dificuldade técnica intra-operatória pela proximidade dos leiomiomas em relação ao óstio tubário. Essas complicações, no entanto, podem ser minimizadas pela experiência e boa técnica utilizadas pelo cirurgião.

HISTEROSSONOGRAFIA

Esse procedimento, relativamente novo, surge como exame complementar importante na propedêutica armada. Apresenta sensibilidade e especificidade maior que o ultra-som endovaginal na detecção de lesões intracavitárias de mulheres na pré-menopausa (100% e 85%, respectivamente)¹⁷(C). Nesses casos, acredita-se que seu uso reduziria o número de histeroscopias mal indicadas¹⁸(B).



Estudo revela a histerossonografia abdominal como técnica mais sensível na avaliação de tamanho, crescimento intracavitário e localização de leiomiomas submucosos^{9(B)}^{8(C)}.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Apesar do custo mais elevado, estudo recente demonstra maior capacidade da ressonância nuclear magnética (RNM) em mapear miomas uterinos que o USG endovaginal, principalmente em úteros maiores que 375 ml ou apresentando acima de quatro nódulos^{14(B)}. Há comprovação da maior reprodutibilidade da RNM em relação ao USG endovaginal, histerossonografia e histeroscopia, diminuindo, nesse caso, a dependência do examinador na eficácia do exame^{19(B)}.

Outro estudo relaciona o sinal da RNM como fator preditivo da resposta ao tratamento com análogo de GnRH, sendo leiomiomas com sinal hipointenso menos responsivos ao tratamento^{20(C)}.

Contudo, apesar da boa sensibilidade, seu uso é limitado pelo alto custo, disponibilidade e ausência de maior ganho diagnóstico da técnica em relação ao USG endovaginal, por exemplo^{10(D)}.

TRATAMENTO CLÍNICO

Inicialmente é importante ressaltar a proposta de tratar apenas os casos sintomáticos, mantendo observação clínica em casos assintomáticos com exames anuais^{21(D)}, tendo como segurança a baixa taxa de malignização (0,29% a 1%) desses tumores^{22(D)}. Outra revisão defende o tratamento de casos com volume uterino compatível com 12 ou mais semanas de gestação, mesmo assintomáticos^{6(D)}^{23(B)}.

Pesquisa entre médicos especialistas define que a medicação ideal no tratamento do leiomioma uterino deveria ter as seguintes características^{6(D)}:

- Capacidade de evitar aparecimento de novos nódulos e reduzir aqueles já existentes ou remanescentes de procedimento conservador;
- Baixa toxicidade para minimizar o impacto na qualidade de vida do paciente, aumentando assim a aderência ao tratamento;
- Aliviar e controlar sintomas como menorragia;
- Administração via oral ou de depósito;
- Testado em estudos comparativos e controlados;
- Baixo custo;
- Ter indicações claras.

As medicações atuais estão longe de atingir esse ideal, no entanto, medicamentos como análogos de GnRH surgem como boas alternativas, sustentadas por grandes estudos^{2(A)}^{24(B)}.

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS

Utilizados como primeira alternativa, visam controlar a dor pélvica, com pouco efeito sobre a menorragia. Contudo, o uso a longo prazo pode aumentar o risco de sangramentos gastrointestinais e úlceras^{6(D)}.

PROGESTÁGENOS

Também utilizado como primeira linha no tratamento de leiomiomas, o uso de progestágeno visa o controle da menorragia. Contudo, poucos estudos suportam a hipótese de seu uso para controle do crescimento tumoral^{6(D)}. Mais recentemente, grandes estudos confirmam a eficácia dos derivados da 19-norprogesterona, mais anti-estrogênico e menos androgênico que os

anteriores. Apenas o antecedente de tromboembolismo é uma contra-indicação clara para o uso dessa terapêutica²¹(D). Apesar de poucos estudos randomizados, o baixo custo e a possibilidade de uso a longo prazo torna a progesterona o tratamento de escolha para leiomiomas pouco sintomáticos em mulheres na pré-menopausa²¹(D).

ANÁLOGOS DO GnRH

Os análogos do GnRH têm efeitos benéficos na redução dos leiomiomas (77% em 90 dias) e controle dos sintomas a curto prazo (melhora da menorragia em 48 horas e amenorréia em 2/3 das mulheres)²⁵(D). Seu uso a longo prazo é contra-indicado, não apenas por efeitos colaterais severos induzidos pelo hipostrogenismo, como também pela perda óssea induzida nessa situação e alterações do perfil lipídico defendida por alguns autores^{6,21,25}(D). Estudos recentes defendem a associação de terapia de reposição hormonal no controle dos efeitos colaterais induzidos pelo hipostrogenismo. O uso de tamoxifem e progestágeno isolado em adição ao análogo de GnRH não tem demonstrado diminuição do volume tumoral^{26,27}(B). Outros, ainda em andamento, apresentam resultados parciais favoráveis com uso de estrógenos em baixa dose, semelhante à terapia de reposição hormonal convencional^{6,25}(D)^{24,28,29}(B).

Em 1999, na “First Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility Conference”, apresentou-se como consenso o uso de análogo de GnRH prévio ao tratamento cirúrgico. Vários estudos sustentam benefícios como: menor perda sangüínea no intra-operatório e conseqüente melhora do hematócrito e hemoglobina no pós-operatório; menor necessidade de transfusões sangüíneas; menor tempo cirúrgico;

diminuição significativa do tamanho dos leiomiomas, diminuindo conseqüentemente a necessidade da via abdominal (maior proporção de histerectomias vaginais); e incisões longitudinais medianas²(A)^{6,21,30,31}(D).

Apesar destes benefícios, sabe-se que a suspensão da medicação leva à recorrência da doença, retomando o volume uterino pré-tratamento em semanas²⁵(D). Revisões recentes não têm dados suficientes para afirmar se o uso de análogo de GnRH prévio a cirurgias conservadoras é fator de recorrência precoce ou sua ação em relação à fertilidade²¹(D).

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico dos leiomiomas varia, entre outros condicionantes, de acordo com o desejo reprodutivo da paciente.

A miomectomia é a cirurgia clássica para remoção dos leiomiomas em pacientes que manifestam interesse de preservar o útero para gestações futuras ou simplesmente pelo desejo de manutenção do fluxo menstrual. De acordo com o número, localização e tamanho dos nódulos, a cirurgia pode ser realizada por via histeroscópica, laparoscópica ou por laparotomia.

Quando a paciente não refere interesse reprodutivo, a histerectomia é o tratamento de escolha, entretanto, a histerectomia pode ser acompanhada de alterações da sexualidade por razões biológicas e psicossociais, sendo necessária uma discussão detalhada dos aspectos emocionais envolvidos na cirurgia por ocasião da proposta terapêutica.

Novas técnicas conservadoras, como a embolização de artérias uterinas, têm surgido como

alternativa, e vários estudos buscam esclarecer riscos, benefícios e segurança do procedimento.

MIOMECTOMIA

Laparotomia

Técnica mais simples por não depender de maior demanda tecnológica, atualmente questionada por maior morbidade em relação às técnicas que serão discutidas a seguir, ainda é a mais utilizada, principalmente em casos em que o volume uterino está aumentado, dificultando outros tipos de acesso. O uso de membranas antiaderentes minimiza a formação de aderências^{32(B)}^{33(C)}. Em caso de gestação subsequente, a cesárea é sistematicamente indicada, apesar de alguns estudos não elegem a cesárea como primeira escolha, alegando índice baixo de ruptura uterina após miomectomia^{34,35(D)}.

Laparoscopia

Técnica considerada minimamente invasiva, teve sua indicação ampliada com o desenvolvimento de novos equipamentos e o uso prévio de análogos de GnRH, sendo tratados leiomiomas subserosos e intramurais maiores, sem abertura da cavidade uterina^{36(C)}. Há descrição de risco de rotura uterina por dificuldade da sutura por via laparoscópica^{37(D)} e menor formação de aderências em relação à laparotomia^{38,39(C)}. É importante orientar a paciente sobre a possibilidade de conversão para laparotomia diante de dificuldades técnicas.

A revisão da literatura sugere a limitação dessa via para casos de miomas únicos, intramurais de tamanho moderado, miomas subserosos e desejo de gestação^{21(D)}.

Histeroscopia

Dentro de técnicas consideradas minimamente invasivas, a histeroscopia surge como

alternativa em casos de miomas submucosos, também permitindo retorno rápido às atividades diárias, menor tempo de internação hospitalar, e menor morbidade no procedimento em relação à histerectomia e miomectomia por laparotomia^{40(C)}. Estudos recentes indicam esse procedimento como seguro^{21(D)}^{40-43(C)}, porém, dados sobre critérios de indicação são escassos. Alguns autores relatam maior benefício em útero de tamanho normal e não mais que dois miomas^{41(C)}; outros sugerem a indicação em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de lesão intra-cavitária^{15(C)}. É também alternativa para paciente com risco anestésico alto por permitir realização com anestesia local^{44(C)}. Complicações como perfuração uterina e hemorragia podem ocorrer em equipes menos experientes^{45(D)} e a gestação deve ser evitada no mínimo por dois meses^{21(D)}.

Histerectomia

ABDOMINAL

Laparotomia

A incisão pode ser longitudinal mediana, paramediana (pouco usada) ou a Pfannienstiell.

A morbidade e mortalidade desse procedimento são relativamente altas. Complicações como tromboembolismo pulmonar (1,6% a 4,7%), infecções de parede (2,7% a 6%), urinárias (4,3% a 6,5%) e prolapso de cúpula vaginal podem ser prevenidos por indicações corretas e boa técnica cirúrgica^{21(D)}.

Por esses motivos, essa via deve ser reservada para casos de leiomiomas volumosos, processos aderenciais e em casos de neoplasias associadas, nas quais a retirada dos ovários se impõe^{6(D)}.

Videolaparoscopia

A laparoscopia tem sido utilizada em casos selecionados de úteros pouco volumosos. Com o desenvolvimento de novos instrumentos, sua indicação tem sido ampliada, mesmo como auxílio da via vaginal. Contudo, estudo recente demonstra não haver vantagem nessa associação⁴⁶(A). O resultado estético, pequeno tempo de permanência hospitalar e rápida recuperação são benefícios indiscutíveis dessa técnica, quando bem indicada.

Vaginal

Hoje, com o desenvolvimento de novas técnicas, a via vaginal tem sido utilizada mesmo na ausência de prolapso uterino. Sabe-se que a morbidade e mortalidade são de 25% a 50% menores em relação à via abdominal; o tempo de internação e a recuperação da paciente também diminuem⁶(D).

Existem contra-indicações clássicas como: peso uterino acima de 280g, cirurgia pélvica anterior, antecedente de moléstia inflamatória pélvica aguda, endometriose moderada a severa, tumor anexial ou indicação de anexectomia. Atualmente, esses critérios estão mais flexíveis, considerando a via vaginal segura mesmo em úteros maiores que 280g, por exemplo⁴⁶(A).

Nessa via é importante a equipe cirúrgica ter em mãos instrumentos adequados e a paciente estar ciente da possibilidade de conversão para via abdominal.

EMBOLIZAÇÃO

Relativamente nova em nosso meio, a embolização de artérias uterinas, antigamente usada apenas em situações emergenciais de hemorragia uterina, hoje ganha aceitação através de inúmeros estudos.

Trata-se de uma técnica multidisciplinar, cujo diagnóstico e indicação são feitos pelo ginecologista e o processo de embolização pelo radiologista intervencionista. Estudo relatando a vascularização uterina como fator preditivo do crescimento de leiomiomas ratificam o uso dessa técnica⁴⁷(D).

Casos publicados sugerem sucesso de até 90% com baixa taxa de complicações^{48,49}(C), significativo alívio dos sintomas⁵⁰⁻⁵³(C) e diminuição do volume uterino^{50,54,55}(C), melhora da qualidade de vida⁴⁹(C), boa aceitabilidade⁵⁰(C) e pequena permanência hospitalar⁵⁶(C).

Complicações, apesar de infreqüentes, são relatadas como: necrose tumoral levando a dor pélvica e falência ovariana, por exemplo. Apesar desses resultados animadores, não há dados de estudos randomizados comparativos com miomectomia e hysterectomia. Alguns já foram iniciados (Boston Scientific Corporation e BioSphere Medical) para elucidar riscos e benefícios da técnica, além do seu impacto sobre a fertilidade.

RECORRÊNCIA

Diante das possibilidades de tratamento cirúrgico conservador, a recorrência do leiomioma depende do número de leiomiomas pré-diagnosticados, da quantidade de leiomiomas retirados na cirurgia conservadora, da totalidade da ressecção dos nódulos e do estudo de fatores que influenciam no crescimento do leiomioma⁵(D)⁵⁷(C). Sabe-se que se as recorrências ocorrerem em locais diferentes dos leiomiomas iniciais, a gestação após cirurgia é fator de proteção⁴¹(C) e a nuliparidade fator preditivo dessa recorrência⁵⁸(C).

Alguns estudos relatam taxa de recorrência de 27% em dez anos⁵⁷(C), outros em laparoscopia 12,7% em dois anos e 16,7% em cinco anos⁵⁸(C). Contudo, são necessários mais estudos comparativos para elucidar essas taxas nas diferentes técnicas aqui descritas, fornecendo assim mais elementos da decisão terapêutica apropriada.

TRATAMENTO DA INFERTILIDADE

Sendo o desejo de gestação um importante critério na indicação de técnica conservadora, torna-se importante o conhecimento da possibilidade de gestação após a cirurgia. Alguns estudos relatam taxas de 40% a 50% de gestação em mulheres inférteis tratadas com miomectomia^{5,16}(D), outros de 44% em dois anos⁵⁹(C). Ainda será necessário maior tempo de acompanhamento, com estudos controlados e comparativos e conhecimento de fatores prognósticos para relatar com maior precisão o real impacto do tratamento conservador proposto atualmente sobre a resolução da infertilidade.

PERSPECTIVAS

Estudos mais recentes procuram alternativas para o tratamento eficaz da leiomatose uterina, com destaque para três áreas: GnRH antagonistas, inibidores de angiogênese e antagonistas de progesterona.

Entre os GnRH antagonistas, podemos citar os genéricos: abarelix, teverelix, cetrorelix, ganirelix e iturelix. Estudo relata diminuição de volume uterino em 31% em apenas 16 dias de tratamento, sem efeitos colaterais e boa

aceitação da paciente⁶⁰(C). Em geral, o GnRH antagonista é bem tolerado e o curto tempo de tratamento pode prevenir a perda óssea e efeitos colaterais semelhantes àqueles observados com uso de análogos⁶(D).

Sabendo-se da importância da vascularização no crescimento dos leiomiomas, os inibidores de angiogênese são outra alternativa promissora. Eles bloqueiam a produção de fatores de crescimento como de fibroblastos (b FGF), assim como os interferons. Estudos estão em andamento^{6,25,61}(D).

Outra fonte de estudos são os antagonistas da progesterona como o nifepristone. Estudos iniciais relatam redução de 40% do leiomioma em 12 semanas de tratamento, com todas as pacientes em amenorréia e menos efeitos colaterais que os antagonistas de GnRH⁶²(C). Apesar do otimismo, são tratamentos que necessitam de estudos controlados e randomizados para entrar na prática clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de todo o conhecimento adquirido sobre essa doença, não há tratamento conservador ou medicamentoso definitivo. Cabe ao ginecologista expor à paciente as opções disponíveis, levando em conta as particularidades do caso e expectativa da paciente, deixando claro os riscos cirúrgicos ou caráter profilático da medicação. Dessa forma, em conjunto com a paciente, o clínico pode realizar um planejamento terapêutico adequado, com aderência e satisfação do seu cliente.

REFERÊNCIAS

1. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptive. *Br Med J* 1986; 293:359-62.
2. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative gonadotropin-releasing hormone analogue before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 1999*. Oxford: Update Software.
3. Grabo TN, Fahs PS, Nataupsky LG, Reich H. Uterine myomas: treatment options. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1999; 28:23-31.
4. Schwartz SM. Epidemiology of uterine leiomyomata. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:316-26.
5. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981; 36:433-45.
6. Opinions in uterine fibroid management: Is there a need for pharmacological therapies? Datamonitor Reference Code: BFHC0409, 01/2001. Disponível em: www.datamonitor.com
7. Mendelson EB, Bohm-Velez M, Joseph N, Neiman HL. Gynecologic imaging: comparison of transabdominal and transvaginal sonography. *Radiology* 1988; 166:321-4.
8. Cheng YM, Lin BL. Modified sonohysterography immediately after hysteroscopy in the diagnosis of submucous myoma. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9:24-8.
9. Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1995; 85:42-7.
10. Hurley V. Imaging techniques for fibroid detection. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12:213-24.
11. Andolf E, Jorgensen C. A prospective comparison of transabdominal and transvaginal ultrasound with surgical findings in gynecologic disease. *J Ultrasound Med* 1990; 9:71-5.
12. Nko'o Amvene S, Shasha W, Koki Ndombo P, Biwole Sida M, Tagne J, Nana Njotang P, et al. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age: comparison with transvesical ultrasonography. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993; 88:219-22.
13. Coleman BG, Arger PH, Grumbach K, Menard MK, Mintz MC, Allen KS, et al. Transvaginal and transabdominal sonography: prospective comparison. *Radiology* 1988; 168:639-43.
14. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of mag-

- netic renonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 409-15.
15. Shushan A, Protopapas A, Hart R, Magos AL. Diagnostic and therapeutic advantages of hysteroscopic surgery in management of intrauterine lesions in postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8:87-91.
 16. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992; 58:1-15.
 17. Schwarzler P, Concin H, Bosch H, Berlinger A, Wholgenannt K, Collins WP, et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:337-42.
 18. Dijkhuizen FP, De Vries LD, Mol BW, Brolmann HA, Peters HM, Moret E, et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:372-6.
 19. Dueholm M, Lundorf E, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F, Laursen H. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2002; 17:195-200.
 20. Matsuno Y, Yamashita Y, Takahashi M, Katabuchi H, Okamura H, Kitano Y, et al. Predicting the effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue treatment on uterine leiomyomas based on MR imaging. *Acta Radiol* 1999; 40:656-62.
 21. Jourdain O, Descamps P, Abusada N, Ventrillon E, Dallay D, Lansac J, et al. Treatment of fibromas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66:99-107.
 22. Guarnaccia MM, Rein MS. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:385-400.
 23. Reiter RC, Wagner PL, Gambone JC. Routine hysterectomy for large asymptomatic uterine leiomyomata: a reappraisal. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 481-4.
 24. Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Brioschi D, Dorta M. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:393-6.
 25. Chavez NF, Stewart EA. Medical treatment of uterine fibroids. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:372-84.
 26. Sadan O, Ginath S, Sofer D, Rotmensch S, Debby A, Glezerman M, et al. The role of tamoxifen in the treatment of symptomatic uterine leiomyomata – a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:183-6.

27. Lumsden MA, West CP, Hillier H, Baird DT. Estrogenic action of tamoxifen in women treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists (goserelin)-lack of shrinkage of uterine fibroids. *Fertil Steril* 1989; 52:924-9.
28. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either estrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. *Hum Reprod* 1994; 9:1618-25.
29. Palomba S, Affinito P, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Long-term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of uterine leiomyomas: effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass, and lipid profiles. *Fertil Steril* 1999; 72:889-95.
30. Zullo F, Pellicano M, De Stefano R, Zupi E, Mastrantonio P. A prospective randomized study to evaluate leuprolide acetate treatment before laparoscopic myomectomy: efficacy and ultrasonographic predictors. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:108-12.
31. Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. *Horm Res* 1989; 32:125-33.
32. Prevention of postsurgical adhesions by INTERCEED (TC7), an absorbable adhesion barrier. A prospective, randomized, multicenter clinical study. INTERCEED (TC7) Adhesion Barrier Study Group. *Fertil Steril* 1989; 51:933-8.
33. March CM, Boyers S, Franklin R, Haney AF, Hurst B, Lotze E, et al. Prevention of adhesion formation/reformation with the GoreTex surgical membrane. *Prog Clin Biol Res* 1993; 381:253-9.
34. Georgakopoulos PA, Bersis G. Sigmoido-uterine rupture in pregnancy after multiple myomectomy. *Int Surg* 1981; 66:367-8.
35. Golan D, Aharoni A, Gonen R, Boss Y, Sharf M. Early spontaneous rupture of the postmyomectomy gravid uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 31:167-70.
36. Donnez J, Nisolle M, Grandjean P, Gillerot S, Clerckx F. The place of GnRH agonists in the treatment of endometriosis and fibroids by advanced endoscopic techniques. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:31-3.
37. Harris WJ. Uterine dehiscence following laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:545-6.
38. Dubuisson JB, Lecuru F, Foulot H, Mandelbrot L, Bouquet de la Jolinier J, Aubriot FX. Gonadotrophin-releasing hormone agonist and laparoscopic myomectomy. *Clin Ther* 1992; 14:51-6.
39. Nezhat C, Nezhat F, Silfen SL, Schaffer N, Evans D. Laparoscopic myomectomy. *Int J Fertil* 1991; 36:275-80.
40. Preutthipan S, Theppisai U. Hysteroscopic resection of submucous myoma: a result of 50 procedures at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 1998; 81:190-4.
41. Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AA, Metz G, Lammes FB. Long-term results

- of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 93:743-8.
42. Clark TJ, Mahajan D, Sunder P, Gupta JK. Hysteroscopic treatment of symptomatic submucous fibroids using a bipolar intrauterine system: a feasibility study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100:237-42.
43. Landi S, Zaccoletti R, Ferrari L, Minelli L. Laparoscopic myomectomy: technique, complications, and ultrasound scan evaluations. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8:231-40.
44. Boubli L, Blanc B, Bautrand E, Achilli Cornesse ME, Houvenaeghel M, et al. Metabolic risks in surgical hysteroscopy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19: 217-22.
45. Istre O, Schiotz H, Sadik L, Vordmal J, Vangen O, Forman A. Transcervical resection of endometrium and fibroids: initial complications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70:363-6.
46. Darai E, Soriano D, Kimata P, Laplace C, Lecuru F. Vaginal hysterectomy for enlarged uteri, with or without laparoscopic assistance: randomized study. *Obstet Gynecol* 2001; 97:712-6.
47. Razavi MK, Rhee J, Sze DY. Recanalization of uterine arteries after embolization for symptomatic leiomyomas: Evidence on MRA. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 286-92.
48. Goodwin SC, McLucas B, Lee M, Chen G, Perrella R, Vedantham S, et al. Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata midterm results. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:1159-65.
49. Spies JB, Scialli AR, Jha RC, Imaoka I, Ascher SM, Fraga VW, et al. Initial results from uterine fibroid embolization for symptomatic leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:1149-57.
50. Worthington-Kirsch RL, Popky GL, Hutchins FL Jr. Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: quality-of-life assessment and clinical response. *Radiology* 1998; 208:625-9.
51. Tranquart F, Brunereau L, Cottier JP, Marret H, Gallas S, Lebrun JL, et al. Prospective sonographic assessment of uterine artery embolization for the treatment of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:81-7.
52. Hutchins FL Jr, Worthington-Kirsch R, Berkowitz RP. Selective uterine artery embolization as primary treatment for symptomatic leiomyomata uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:279-84.
53. Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abithol M. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and mildterm follow-up. *Radiology* 2000; 215:428-31.
54. Goodwin SC, Vedantham S, McLucas B, Forno AE, Perrella R. Preliminary

- experience with uterine artery embolization for uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8:517-26.
55. Belenky A, Cohen M, Bachar GN. Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas. *Isr Med Assoc J* 2001; 3:719-21.
56. Klein A, Schwartz ML. Uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids: an outpatient procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1556-63.
57. Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, Villa L. Risk of recurrence after myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:385-9.
58. Doridot V, Dubuisson JB, Chapron C, Fauconnier A, Babaki-Fard K. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8:495-500.
59. Fauconnier A, Dubuisson JB, Ancel PY, Chapron C. Prognostic factors of reproductive outcome after myomectomy in infertile patients. *Hum Reprod* 2000; 15:1751-7.
60. Felberbaum RE, Germer U, Ludwig M, Riethmuller-Wizen H, Heise S, Buttge I, et al. Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotrophin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1998; 13:1660-8.
61. Nowak RA. Identification of new therapies for leiomyomas: what in vitro studies can tell us. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 327-34.
62. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:513-7.