

MIOMES UTERINS

Guia de pràctica clínica



Unitat de Miomes

Servei de Ginecologia i Obstetrícia
Hospital de Sant Pau

Autors: R. Rovira Negre , J. Estadella Tarriel, C. Baitg Rosó

Data de creació: Juny 2014

Avaluació i revisió (Unitat de Miomes) : Gener 2016

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ. EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC
2. CLASSIFICACIÓ
3. CLÍNICA
4. VALORACIÓ CLÍNICA I DIAGNÒSTIC
 - 4.1. EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES
 - 4.1.1.ECOGRAFIA GINECOLÒGICA
 - 4.1.2.SONOHISTEROSGRAFIA
 - 4.1.3.HISTEROSCÒPIA
 - 4.1.4.RESSONÀNCIA MAGNÈTICA
5. DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL
6. OPCIONS DE TRACTAMENT
 - 6.1. CONDUCTA EXPECTANT
 - 6.2. TRACTAMENTS MÈDICS
 - 6.2.1.ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROIDEUS
 - 6.2.2.AGONISTES DE LA HORMONA ALLIBERADORA DE GONADOTROPINES
 - 6.2.3.ANTAGONISTES DE LA HORMONA ALLIBERADORA DE GONADOTROPINES
 - 6.2.4.MODULADORS SELECTIUS DELS RECEPTORS D'ESTRÒGENS
 - 6.2.5.PROGESTÀGENS
 - 6.2.6.ANTIPROGESTÀGENS I MODULADORS SELECTIUS DELS RECEPTORS DE PROGESTERONA
 - 6.2.7.INHIBIDORS DE L'AROMATASA
 - 6.3. TRACTAMENTS QUIRÚRGICS
 - 6.3.1.MIOMECTOMIA
 - 6.3.2.HISTERECTOMIA
 - 6.4. TRACTAMENT PRE-QUIRÚRGIC
 - 6.5. ALTRES TRACTAMENTS
 - 6.5.1.EMBOLITZACIÓ DE LES ARTÈRIES UTERINES
 - 6.5.2.MIOLISI AMB ULTRASONS FOCALITZATS D'ALTA INTENSITAT
7. TÈCNiques PER EXTRACCIÓ DE LA PEÇA QUIRÚRGICA
8. MANEIG DE LA PACIENT AMB MIOMES UTERINS
9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. INTRODUCCIÓ. EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC:

Els miomes uterins (leiomiomes o fibromes) són tumors sòlids, d'estirp monoclonal, constituïts per cèl·lules de múscul llis del miometri i abundant matriu extracel·lular formada per fibres col·làgenes tipus I i III que es disposen de forma desordenada, adoptant una arquitectura similar a la de les cicatrius queloides (1).

Epidemiologia

Són els tumors benignes més freqüents de la pelvis en la dona en edat fèrtil. La seva incidència s'estima d'un 40% en dones de fins als 35 anys, i un 70% a l'edat de 50 anys (2). En dones d'ètnia afro-americana la incidència augmenta a un 60 i 80% respectivament (3).

Tot i ser d'estirp benigna i majoritàriament asimptomàtics, en un 25% de les dones els miomes uterins es manifesten en forma de sagnat uterí anòmal, dolor pelvià o esterilitat, pel que constitueixen la principal indicació de cirurgia ginecològica per patologia benigna.

Als EEUU, els leiomiomes van ser causa del 30-40% de les 600.000 histerectomies realitzades l'any 2003, la majoria de les quals es van realitzar per laparotomia (66%)(4), amb l'impacte econòmic i mobilitat sobre les pacients que això suposa (5,6). En els últims 20 anys les eines terapèutiques per als miomes uterins s'han desenvolupat en direcció a reduir aquesta morbiditat, per una banda amb la cirurgia mínimament invasiva (laparoscòpia, histeroscòpia) i les tècniques guiades per imatge (embolització de les artèries uterines, miòlisi), i per l'altra amb l'ampli ventall de teràpies mèdiques dirigides a les múltiples dianes conegudes per a frenar el creixement dels miomes.

Etiopatogènia i factors de risc

Actualment, els mecanismes exactes responsables de la tumor-gènesi i creixement dels miomes uterins encara són desconeguts, s'ha especulat en relació a l'existència de diverses teories (7). Les més nombrades són:

1. Nivells elevats d'estrògens i progesterona que es tradueixen en un alt índex mitòtic (augment de les probabilitats de tenir lloc mutacions somàtiques).
2. Anomalies inherents en el miometri (troballa de nivells significativament elevats de receptors d'Estrògens en les cèl·lules miometrials d'úters miomatosos).
3. Predisposició genètica. S'ha descrit una incidència de fins a 2.5 vegades superior en dones amb almenys tres familiars de primer grau amb miomes uterins. En alguns estudis s'han identificat anomalies en el cariotip en un 40% dels úters miomatosos (les més freqüents **t(12:14)**, **del7q** i **trisomia 12**), amb la conseqüent sobre expressió d'alguns gens com **HMG2** i **RAD51B**, que tenen un paper important en la proliferació cel·lular. Estudis de seqüenciació del genoma de miomes uterins han permès entendre millor les vies genètiques que participen en la gènesi dels miomes (9).
4. Resposta al dany tissular (de forma cíclica amb la menstruació) anàloga al desenvolupament dels queloides en les cicatrius.

FACTORS DE RISC	<ul style="list-style-type: none">• Menarquia precoç• Nul·liparitat• Edat reproductiva• Obesitat• Ètnia Afroamericana• Tamoxifé
FACTORS PROTECTORS	<ul style="list-style-type: none">• Menopausa• Multiparitat• Hàbit tabàquic

El que sí que sembla establert és que un cop iniciada la tumor gènesi, les hormones esteroidees, **Estrògens** i **Progesterona**, tenen un paper fonamental com a promotors d'aquest procés. Així és de la mateixa manera que no observem la presència de miomes abans de la pubertat, són més prevalents al llarg de l'etapa reproductiva, poden créixer durant la gestació i decreixen amb la menopausa. Clàssicament s'ha pensat que els Estrògens eren els principals promotors, però el cert és que l'evidència suporta que en segona fase del cicle són superiors els nivells de progesterona en les cèl·lules miomatoses, associats a índex superiors d'activitat mitòtica(10).

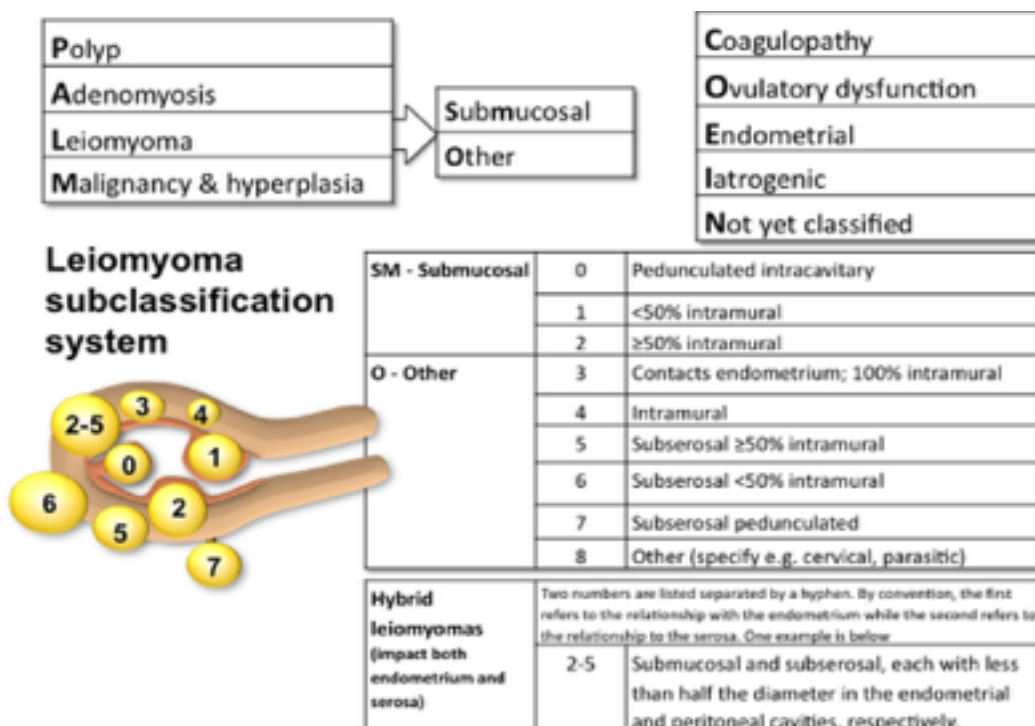
L'efecte promotor dels estrògens i la progesterona sobre el creixement del miometri s'efectua mitjançant els **factors de creixement** produïts pel múscul llis i els fibroblasts. Els més descrits són **TGF-β3**, **bFGF**, **IGF-1**. No es pot descartar que una sobre-expressió d'aquests factors pugui desenvolupar un paper primari i no secundari en la gènesi dels miomes (7,8).

2. CLASSIFICACIÓ

De forma general, els miomes es poden classificar en funció de la seva localització en **subserosos** o **SS** (creixement en la superfície uterina deformant la serosa), **intramurals** o **IM** (en el gruix miometrial) i **submucosos** o **SM** (creixement adjacent a l'endometri desplaçant-lo cap a la cavitat).

La FIGO els inclou el 2011 en el sistema de classificació de les causes d'hemorràgia uterina anormal (PALM-COEIN, adaptat per la SEGO com a PALMA-INDICE), formant part de les causes d'origen orgànic. La categoria de mioma és subdividida en "Sm" (*Submucosal* – Submucós-) i "O" (*Others* - Altres), en funció de l'existència d'almenys un mioma submucós (Sm), o altres (O) si els miomes son intramurals o subserosos (11).

Una subclassificació més detallada dels miomes submucosos (basada en la publicada per Wamsteker el 1993) permet distingir-los entre 0 (totalment intracavitari), 1 (<50% del component intramural) i 2 (≥ 50% de component intramural), en funció de la dificultat de resecció per via histeroscòpica. A més, la FIGO afegeix també una subclassificació per als miomes intramurals, subserosos i transmursals (12).



3. CLÍNICA

Sagnat uterí anòmal

És el símptoma més comú. Principalment es presenta en forma **sagnat menstrual abundant i/o prolongat**. Secundàriament pot ser causa d'anèmia ferropènica.

La gravetat dependrà fonamentalment del número i localització dels miomes (submucosos)(13), i en secundàriament de la mida (s'havia observat un discret augment del sagnat a partir de 5 cm)(14). Estudis recents han relacionat el TGF- β directament amb factors que interfereixen en els mecanismes hemostàtics a nivell de l'endometri (19).

No obstant, cal estudiar amb deteniment la relació entre miomes i sagnat uterí anòmal. Sovint els miomes intramurals amb evolució subserosa no són l'origen del sagnat, per tant cal considerar altres causes com ara coagulopaties o altra patologia endocavitària.

Dolor pelvià i altres símptomes

Tot i que el dolor pelvià no cíclic, la dispareunia i dismenorrea han estat freqüentment atribuïts als miomes, poden estar causats per altres problemes ginecològics. Alguns estudis havien observat un discret increment d'aquests símptomes en les pacients amb úter miomatós, tot i que no es van relacionar amb el número i el volum total dels miomes (15). En canvi, altres han demostrat una associació significativa entre dolor pelvià i presència d'adenomiosi o endometriosis concomitants (16).

Altres símptomes relacionats amb l'efecte compressiu del creixement dels miomes són: sensació de pressió a pelvis, augment de la freqüència i urgència miccional associades o no a incontinència urinària; i clínica intestinal (tenesme, estrenyiment).

Mioma i fertilitat

Els miomes han estat implicats en la infertilitat i els avortaments de primer trimestre en funció de la seva localització. La presència de miomes submucosos i/o intramurals amb component submucós que distorsionin la cavitat ha estat relacionada de forma significativa amb un decrement en les taxes de gestació clínica, implantació i gestació evolutiva/nascuts vius, i amb un increment en les taxes d'avortament espontani en el primer trimestre (17). S'han descrit com a possibles mecanismes responsables d'aquests efectes la interferència en el transport de les gàmetes degut a canvis anatòmics (cèrvix, cavitat, ostiums tubàrics, etc.) secundàries als miomes (18), l'alteració de la receptivitat endometrial (mediata per el TGF- β), i l'atrofia glandular en l'endometri en contacte amb el mioma (19,20,21).

Taxes de fertilitat (RR) (<i>Pritts. Fibroids and infertility. Fertil Steril 2009</i>)					
	Gest clínica	Implantació	Gest evolutiva / RN viu	Avortament	Part Preterme
Mioma submucós	0,36	0,28	0,31	1,67	No dif
No afectació cavitat	No dif	0,79	0,78	1,89	No dif
Mioma subserós	No dif	No dif	No dif	No dif	No dif
Mioma intramural	No dif	0,71	No dif	No dif	No dif
Post-miomectomia (submucós)	2,03		No dif	No dif	
Post-miomectomia (intramural)	No dif	No dif	No dif	No dif	No dif

En quant als miomes intramurals sembla que podrien tenir un paper en la infertilitat o en els resultats de les tècniques de reproducció assistida, però no hi ha evidència suficient que ho avaluï. No és així en el cas dels miomes submucosos, on s'ha vist que la seva resecció millora les taxes de gestació tant espontània com per FIV, si es compara amb no realitzar la tècnica (17,22).

Mioma i gestació

La incidència dels miomes uterins detectats durant la gestació s'estima al voltant d'un 1.5% (23,24). L'efecte de la gestació sobre els miomes és imprevisible: la majoria es mantenen estables en quant a mida (69%), i els que experimenten creixement (31%) principalment és abans de les 10 setmanes de gestació, reduint la mida de nou 4 setmanes post-part(25).

La **degeneració miomatosa** durant la gestació succeeix en un 5% complint criteris clínics (dolor abdominal intens d'inici agut) i ecogràfics (àrees hipoecòiques en l'interior del mioma) (24).

Són infreqüents els mals resultats obstètrics en relació amb els miomes. No obstant els resultats d'un estudi realitzat el 2006 en 15.104 gestants mostren un augment del risc de **part preterm** (19.2% vs 12.7%), **placenta prèvia** (3.5% vs 1.8%), **hemorràgia post-part** (8.3% vs 2.9%) i part per **cesària** (49.1% vs 21.4%) (26). No s'ha pogut establir encara la relació entre aquests efectes adversos i la localització, número i mida dels miomes.

Mioma i malignitat

Els sarcomes uterins es classifiquen en 3 tipus: leiomiiosarcoma, sarcoma del estroma endometrial i sarcoma endometrial indiferenciat (1).

Els **leiomiiosarcomes** són els sarcomes uterins més freqüents i tenen una incidència estimada d'entre el 0.76 i 0.70 per 100.000 dones i any. L'edat mitja d'aparició és entre la sisena i setena dècada de la vida, i de forma més freqüent en dones de raça negra (27). Contràriament al que s'havia cregut, l'associació entre mioma uterí de creixement ràpid i sarcoma no ha acabat d'estar mai ben establerta. Les principals formes clíniques de presentació són **dolor hipogàstric i/o sagnat vaginal anòmal**, quadres clínics que en molts casos s'orienten com a neoplàsia ginecològica d'origen endometrial, cervical o annexal.

Els estudis genètics semblen evidenciar, donades les diferències trobades entre miomes i leiomiiosarcomes, que aquests tenen orígens independents (28). No s'ha pogut demostrar que els sarcomes siguin el resultat de la degeneració maligna dels miomes (29).

Taula 3. Factors de risc de Sarcoma Uterí	
FACTORS DE RISC	<ul style="list-style-type: none"> • Edat : 60-70 anys • Raça negra • Ús de Tamoxifé • Radioteràpia pèlvica • Sdr leiomiomatosi hereditària • Carcinoma de cèl.lules renals • Antecedent de Retinoblastoma

4. VALORACIÓ CLÍNICA I DIAGNÒSTIC:

Donat que els miomes uterins són una patologia altament prevalent i en la majoria dels casos asimptomàtica, és important la realització d'una correcta **història clínica** i una adequada **valoració de l'úter** per poder determinar en quin grau els miomes poden ser els causants de la clínica que refereixen les pacients. Això inclou una **anamnesi dirigida** a explorar els principals símptomes i la implicació d'aquests en cada una de les esferes de la dona, i una **exploració ginecològica** que ens permeti valorar la mida, forma, consistència i mobilitat uterines, així com la presència de dolor associat a la palpació (tacte bimanual).

4.1 Exploracions complementàries

Per al diagnòstic dels miomes disposem de tècniques d'imatge (ecografia transvaginal, sonohisterografia, ressonància magnètica) o histeroscòpia, que es seran d'utilitat a l'hora d'avaluar el nombre, tamany, situació i relació entre els miomes i la cavitat endometrial i/o el miometri així com descartar la presència de patologia ginecològica concomitant.

4.1.1 Ecografia ginecològica (transvaginal +/- transabdominal)

L'ecografia ginecològica és l'exploració d'elecció necessària per a poder establir un diagnòstic adient en tots els casos de mioma. La valoració ecogràfica ens ha de permetre elaborar un mapa acurat dels miomes per tal de poder establir, juntament amb la clínica, una acurada indicació terapèutica.

L'ecografia ens ha de facilitar també la informació dels trets bàsics que, en cas d'optar pel tractament quirúrgic, ens ajudaran a decidir sobre la tècnica a utilitzar així com la seva via d'abordatge

Un mioma uterí es veu típicament per ecografia com una lesió arrodonada ben definida dins del miometri o unit al miometri, sovint amb ombres a les vores de la lesió i/o amb ombres internes en forma de ventall. L'ecogenicitat varia i en alguns miomes es pot veure hiperecogenicitat interna. A les imatges color- o Power- Doppler, sovint s'observa fluxe circumferencial envoltant la lesió. No obstant, alguns miomes no presenten aquestes característiques típiques. Suggerim que aquests fibromes siguin classificats com miomes ecogràficament atípics.

Variants dels miomes. Els miomes poden sofrir degeneració que pot ser espontània o induïda. Tipus de degeneració: a) vermella, b) hialina, c) quística/mixoide (leiomioma mixoide) o d) hidròpica. La imatge ecogràfica variarà en funció del tipus de degeneració.

En l'informe ecogràfic ha de constar:

- Nombre de miomes : Si el nombre de miomes és elvat, cal definir bàsicament els miomes principals (els més grans)
- Tamany dels miomes (Diàmetre Ant-Post x Long x Transv)
- Localització
- Relació amb la cavitat endometrial i miometri.

En cas de presència d'algun mioma amb component submucós l'informe ecogràfic haurà d'incloure les dades necessàries per tal de poder avaluar de manera acurada la factibilitat del seu abordatge quirúrgic per via histeroscòpica:

- Tamany
- Localització
- Tipificació del mioma submucós en tipus 0, 1 o 2 segons la classificació de Wamsteker adoptada per la FIGO, així com el percentatge de component intracavitari i la distància a la serosa.

4.1.2 Sonohisterografia

Ens permetrà definir el component intracavitari i intramiometrial amb el que diferenciem els miomes tipus 1 dels 2, així com determinar la distància mioma-serosa per planificar la cirurgia.

L'ecografista valorarà en el moment de l'exploració la indicació de la sonohisterografia per tal de poder elaborar una descripció acurada segons els criteris establerts en el paràgraf anterior.

4.1.3 Histeroscòpia

Tot i que la SSH i HS són comparables (Widrich 1996), la Histeroscòpia està considerada com el "Gold Standard" en el estudi de la cavitat endometrial (presència de miomes tipus 0-2), donat que permet la visió directa de la cavitat i la possibilitat de realitzar biòpsies dirigides per al diagnòstic de patologia intracavitària. La HS és realitzable en un entorn ambulatori, no obstant en algunes pacients l'exploració pot ser difícil per estenosi cervical, que en la majoria dels casos es resolen amb preparació cervical i anestèsia local.

Davant la sospita de miomes amb component submucós (tipus 0,1,2) a l'exploració ecogràfica, està indicada la realització d'una sonohisterografia o histeroscòpia per a millor estudi del seu component intracavitari (NE: IIa-B)

4.1.4 Ressonància Magnètica

Cal considerar també la **Ressonància Magnètica (RM)** en la valoració de les pacients amb miomes uterins que afecten la cavitat (sobretot quan no es puguin realitzar altres exploracions) i ha demostrat superioritat a la ecografia i la histeroscòpia en la caracterització dels miomes i la seva relació amb el miometri i la serosa (Dueholm 2001). No obstant no és una exploració cost-efectiva (Parker 2012), pel que no es recomana com a primera elecció.

La RM és superior tant a l'ecografia com a la histeroscòpia en la caracterització de la mida, localització i relació dels miomes amb el miometri, serosa i cavitat. No obstant no és una exploració cost-efectiva, i per tant es reserva per a casos seleccionats:

- Descartar de malignitat
- En pacients candidates a embolització uterina previ a realitzar el procediment
- Impossibilitat de realitzar HS o SSH

5. DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

Adenomiosi

El diagnòstic d'adenomiosi és anatomopatològic. La diferència fonamental amb els miomes és l'absència de càpsula que la separi del miometri, excepte l'adenomiosi focal que té un patró ecogràfic similar als miomes. Pocs estudis han avaluat la sensibilitat de la ETV per a la seva diferenciació (Dueholm 2006), on sembla que la RM sí que és superior (Mark 1987). L'exploració amb ecografia doppler color també pot ser útil en aquest sentit (en l'adenomiosi s'observa vascularització a través de la en direcció a l'endometri, i en el mioma aquesta discorre per la seva perifèria) (Chiang 1999).

Sarcoma

Disposen de diferents proves per intentar establir el diagnòstic diferencial amb el sarcoma uterí.

- La prova d'elecció és la RM amb Gadolini (Parker 2012). Per ecografia pot suggerir un sarcoma una massa amb ecogenicitat mixta, necrosi central, vascularització irregular i amb índex de resistència baixos a l'exploració doppler, i augment en la velocitat pic-sistòlica (Elisabeth uptodate 2012).
- Lactat Deshidrogenasa (LDH) total o isoenzima 3 de la LDH en sèrum: La LDH és una proteïna que catalitza la conversió del piruvat a lactat i viceversa, i té 5 isoformes. La seva concentració es pot elevar a diversos tipus de càncer i una àmplia gama de processos benignes com: la insuficiència cardíaca, la cardiopatia isquèmica, ACV, isquèmia intestinal, hipotiroidismo i anèmia hemolítica.
- Biòpsia endometrial : Permet la detecció d'aquells que tenen component endometrial, però presenta un 40% de falsos negatius.

6. OPCIONS DE TRACTAMENT

6.1 Conducta expectant

No hi ha evidència científica de qualitat que avaluï el benefici d'una conducta activa vs. expectant en les pacients asimptomàtiques. Actualment no és possible establir un patró de creixement dels miomes ni prevenir l'aparició de nova simptomatologia (Pedadda 2008).

No obstant, hi ha estudis sobre el tractament dels miomes que han descrit l'absència de canvis significatius en el volum uterí de les pacients del grup control en un temps aproximat de 6 a 12 mesos (Friedman 1991). Altres han observat l'absència de canvis significatius en la clínica al llarg d'un any en el 77% de les pacients (Carlson 1994, Tropeano 2008).

Considerar el maneig expectant i seguiment de les pacients amb miomes uterins asimptomàtiques permet diferir una possible cirurgia, fins i tot de forma indefinida.

6.2 Tractament mèdic

6.2.1 Antiinflamatoris no esteroides (AINE)

En un únic estudi publicat, els AINE no han demostrat reducció de l'hemorràgia en pacients amb úter miomatós, únicament en casos de sagnat uterí anòmal d'origen no estructural (Ylikorkala 1986)

6.2.2 Agonistes de la Hormona alliberadora de Gonadotropines (GnRH)

Els agonistes de la GnRH actuen per un mecanisme de dessensibilització a nivell dels receptors hipofisaris de la GnRH, pels quals tenen alta afinitat, produint un efecte de regulació a la baixa de l'eix hormonal hipotàlem-hipòfisi-ovari. Aquesta regulació a la baixa ve precedida per un pic en l'alliberació de gonadotropines o efecte "*flare up*" (que aguditza la clínica de forma transitòria), seguit d'una caiguda en els nivells circulants tant de gonadotropines com d'estrògens i progesterona. Clínicament es tradueix en una disminució significativa del sagnat, i en una reducció del volum uterí d'un 30-50% segons els estudis, en els primers 3 mesos de tractament (Schlaff 1989, Friedman 1991, Broekmans 1996, Palomba 1999, Lethaby 2001).

No obstant, estudis de seguiment amb agonistes de la GnRH han determinat una reparació dels sagnats i una recuperació del volum uterí a les 4-8 setmanes i als 4-6 mesos de parar el tractament respectivament (Letterie 1989). Per aquest motiu no estarien indicats com a tractament definitiu, sinó com a neoadjuvant a un tractament quirúrgic posterior.

Efectes secundaris

El perfil de seguretat d'aquests agents en tractaments de llarga durada es veu afectat per l'aparició d'efectes secundaris en un 95% dels casos, secundaris a l'hipoestrogenisme (Letterie 1989): fogots (78%), sequedat vaginal (32%), cefalea frontal durant unes 2 setmanes a partir de la segona setmana de tractament (55%), i pèrdua de la massa mineral òssia a partir del sisè mes de tractament (fins al 5,4% als 12 mesos amb una recuperació només del 3 % després d'1 any de parar el tractament (Surrey 2002)).

Tractament preoperatori amb agonistes de GnRH

S'ha observat que l'ús dels agonistes de la GnRH de forma preoperatoria, en combinació amb ferro oral s'associa a una milloria en els nivells d'hemoglobina, amb valors superiors als 12 g/L en el 74% de les pacients tractades amb agonistes de la GnRH i ferro oral durant 3 mesos abans de la cirurgia versus un 46% en les pacients tractades amb ferro oral exclusivament (Stovall 1995).

En la mateixa línia, una revisió Cochrane (Lethaby 2002, actualitzada el 2011) conclou que en les pacients tractades preoperatoriament amb agonistes de la GnRH durant 3-4 mesos es s'observa una reducció significativa del volum del mioma, del volum uterí i una recuperació dels nivells preoperatoris d'hemoglobina d'1.0 g/dL. Des del punt de vista quirúrgic, també conclou que el tractament amb agonistes de la GnRH previ a la cirurgia disminueix la pèrdua hemàtica intraoperatoria, permet la realització de procediments menys invasius (vaginal versus abdominal), i redueix la dificultat quirúrgica així com les complicacions en el cas de la histerectomia (no en la miomectomia).

Tractament de suport o teràpia "add-back"

Per contrarestar els efectes secundaris dels agonistes de la GnRH derivats de l'hipoestrogenisme s'han assajat diferents tipus de preparats hormonals substitutius (McLaren 2012). Del que se n'han publicat estudis amb millors resultats és la Tibolona, que ha demostrat disminuir els símptomes vasomotors i la pèrdua de la massa òssia de forma significativa en tractaments de fins a 2 anys (pauta contínua a dosis de 2,5 mg/dia), mantenint la disminució en el volum uterí pròpia dels agonistes de la GnRH (Palomba 1999, Palomba 2002, Goemen 2002)

En segona línia, disposem d'escasses publicacions en relació als gestàgens (acetat de medroxiprogesteronona (Caird 1997)) i estrògens (estriol (Wang 2000)) en monoteràpia o en teràpia combinada (Friedman 1994) que en global aportin evidència suficient per recolzar el seu ús com a teràpia *add-back*, principalment per la manca d'efecte protector de la pèrdua de massa òssia en el cas de la progesterona, o pels efectes indesitjables de la teràpia estrogènica no compensada.

6.2.3 Antagonistes de la GnRH

Un estudi ha observat una reducció ràpida del volum del mioma (fins a un 43% per ecografia, i un 29% per RMN) amb l'administració de Ganirelix, sense l'efecte del *flare up* propi dels agonistes, però amb els mateixos efectes secundaris (Flierman 2005). Són necessaris més estudis que comparin els efectes amb els agonistes, i la seva durada post-tractament.

6.2.4 Moduladors selectius dels receptors dels estrògens (SERM)

No hi ha evidència consistent (pocs estudis i de qualitat limitada) de que els SERMs redueixin el volum dels miomes ni que millorin la clínica associada (Deng 2012).

6.2.5 Progestàgens

Actualment, no hi ha evidència suficient per recomanar l'ús de progestàgens sistèmics o el **DIU alliberador de Levonorgestrel (DIU-LNG)** en pacients amb sagnat uterí anòmal i úter miomatós (Sangkomkamhang 2013). No obstant, en el cas del DIU-LNG alguns estudis han observat una reducció significativa del sagnat en aquestes pacients, comparat amb anticonceptius orals combinats (Sayed 2011).

Un estudi en pacients seleccionades mostra una reducció en el sagnat menstrual als 3, 6 i 12 mesos post-inserció del DIU-LNG en el 90% de les pacients, amb una taxa d'expulsió del 5%. Les pacients complien els següents criteris (Soysal 2005): volum uterí < 380 ml, almenys un mioma submucós tipus 2 de ≤ 5 cm i cap mioma submucós tipus 0 o tipus 1 ≥ 3 cm.

6.2.6 Antiprogestàgens i Moduladors Selectius dels Receptors de Progesterona

D'acord amb el paper reconegut de la progesterona en la patogènesi dels miomes, diversos estudis amb l'antagonista dels receptors de la progesterona **Mifepristona (RU 486)** han observat una reducció significativa del volum dels miomes i el patró de sagnat uterí (Eisinger 2005, Fiscella 2006, Begaria 2009, Engman 2009). No obstant, recentment s'ha publicat una revisió sistemàtica on s'observa que disminueix de forma significativa el sangrat uterí, però no el volum dels miomes (Tristan 2012).

Per altra banda, altres lligands dels receptors de progesterona, com són els **Moduladors Selectius dels Receptors de Progesterona (SPRM)**, exerceixen una activitat mixta – agonista o antagonista- en funció de la molècula, les dosis i els òrgans diana. Gràcies a aquesta dualitat, els SPRM tenen múltiples aplicacions en potència dins el camp de la ginecologia, que inclouen contracepció, interrupció de la gestació, tractament de la endometriosis i dels miomes uterins (Chabbert-Buffet 2005, Pintiaux 2009, Spitz 2009, Bouchard 2011).

L'**Acetat d'Ulipristal (AU)** és un SPRM actiu per via oral amb alta afinitat pels receptors de progesterona, però a diferència d'altres SPRM no té activitat anti-mineralocorticoide. La seva acció principal és inhibir o retardar l'ovulació, sense alteracions significatives en els nivells d'estradiol en sang. L'AU actua també sobre l'endometri, reduint el sagnat uterí fins a l'amenorrea. Per altra banda, in vitro, l'AU inhibeix la proliferació de les cèl·lules miomatoses (no en el miometri sa), indueix apoptosi i regula a la baixa els nivells del factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF)(Croxtall 2012).

L'AU (Esmya®) inicialment fou aprovat amb indicació com a contraceptiu d'emergència. S'ha validat el seu ús per al **tractament quirúrgic** dels miomes uterins, a partir dels resultats obtinguts en 2 estudis pilots randomitzats en fase 3, PEARL I i PEARL II (Donnez 2012), en els quals s'avalua l'eficàcia i seguretat de l'AU administrat a les pacients amb miomes uterins simptomàtics tributàries de tractament quirúrgic, i també en comparació amb els agonistes de la GnRH (acetat de Leuprolida -AL-). En aquests estudis amb AU s'ha observat per una banda una reducció del sagnat uterí (control del sagnat en un 90% de les pacients) i de forma més ràpida que amb agonistes de la GnRH (7 dies de mitjana fins l'amenorrea en un 80% des les pacients vs. 21 dies amb els agonistes de la GnRH), i per altra banda una reducció del 25% del volum dels miomes en el 40% de les pacients tractades. No obstant, la reducció del volum uterí és significativament superior amb els agonistes de la GnRH (47%).

Els estudis PEARL III i PEARL III Extension han demostrat la seguretat d'aquest fàrmac com a tractament intermitent a llarg plaç dels miomes uterins simptomàtics (4 cicles de 3 mesos de AU separats de 2 mesos lliures de medicació). Desde abril de 2015, la European Medicines Agency (EMA) ha aprovat l'ús de AU amb aquesta indicació.

Durant el tractament amb AU s'ha observat que els nivells d'estradiol en sang es mantenen estables en rangs fisiològics (fase fol·licular mitja), i conseqüentment la incidència de la clínica climatèrica és significativament menor en comparació amb els agonistes de la GnRH.

Els efectes adversos més freqüents de l'AU són cefalea, dolor/desconfort/sensibilitat mamària (no de forma significativament superior al grup placebo). En un 10-15% s'observa engruiximent endometrial, podent-se identificar en pacients tractades amb AU canvis en la histologia endometrial (canvis endometrials associats als SPRM o CEAP, entitat diferenciada des del punt de vista anatomopatològic de la hiperplàsia endometrial), que remeten aproximadament 6 mesos després de parar el tractament

6.2.7 Inhibidors de l'aromatasa

Els Inhibidors de l'aromatasa (IA) inhibeixen la conversió d'andrògens a estrògens a nivell de l'ovari i teixits perifèrics. Existeix evidència científica de qualitat que reporta una reducció del volum dels miomes del 50% amb IA (Varelas 2007, Gurates 2008). En un estudi que compara l'IA **Letrozole** amb l'agonista de la GnRH Triptorelina s'observa una reducció significativament superior del volum dels miomes amb Letrozol, sense clínica climatèrica (Parsanezhad 2009). Donat que els IA han estat avaluats a llarg termini amb estudis clínics de gran escala en pacients oncològiques, podrien ser una opció d'interès en pacients seleccionades. Falten estudis que avaluïn l'efecte del IA en el sagnat uterí anòmal associat als miomes uterins.

6.3 Tractament quirúrgic

Són els tractaments d'elecció en les pacients que presenten clínica associada a miomes uterins i repercussió en la qualitat de vida.

El ventall de tractaments quirúrgics actualment estandarditzats inclou: miomectomia (laparotòmica, laparoscòpica i histeroscòpica) i histerectomia (laparotòmica, laparoscòpica i vaginal). Altres tractaments de tipus intervencionista, que ofereixen a dia d'avui una alternativa, seran revisats en l'apartat següent (*veure apartat 5.4 Altres tractaments*).

6.3.1 Miomectomia

La miomectomia és el tractament d'elecció en les pacients amb úter miomatós simptomàtic amb desig genèsic o amb desig de conservar l'úter.

- Ressectoscòpia o Miomectomia Histeroscòpica

En les pacients que presenten sagnat uterí anòmal associat a miomes uterins SM, la exèresi d'aquests ha demostrat un reducció clínicament significativa del sagnat posterior (Emanuel 1999, Vercellini 1999, Fernandez 2001). Pel que fa els resultats en esterilitat (*veure apartat 3.3*), la exèresi dels miomes submucosos (amb clínica associada o no) està indicada abans de realitzar qualsevol tècnica de reproducció assistida.

Des del punt de vista tècnic, la exèresi dels miomes tipus 0 i 1 ≤ 5 cm és òptima en la majoria dels casos. En miomes tipus 2, la dificultat en la resecció per via histeroscòpica és superior, i requereix d'un estudi preoperatori per determinar el grau de profunditat en el miometri i la distància entre el mioma i la serosa (Leone 2003). En els casos en que aquesta distància sigui inferior a 5-8 mm, en algunes guies es suggereix realitzar el procediment guiat per ecografia abdominal o assistit per laparoscòpia (Munro 2011, Marret 2012). Per les dificultats tècniques que poden allargar el temps operatori i augmentar el traspàs del medi de distensió a la circulació sistèmica, es pot requerir d'un segon temps quirúrgic (Propst 2000).

Taula 4. Indicacions de Resectoscòpia (Grau recomanació C)

<p>Dones en edat fèrtil amb mioma simptomàtic i/o història d'esterilitat amb :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Mioma tipus 0 i/o $1 \leq 5$ cm • 1 Mioma tipus 2 de ≤ 4 cm i distància mioma-serosa $\geq 5-8$ mm
--	---

- Miomectomia laparoscòpica

La miomectomia laparoscòpica ha demostrat oferir els avantatges de la cirurgia mínimament invasiva respecte a la cirurgia oberta: menys hospitalització, millor recuperació post-quirúrgica, menys dolor, menys pèrdua hemàtica i menys adherències així altres complicacions postoperatòries (Mais 1996, Seracchioli 2000, Rossetti 2001).

Per altra banda, està associada a una sèrie de limitacions, que requereixen d'habilitats en tècniques en cirurgia laparoscòpica. Aquestes limitacions principalment estan relacionades amb la sutura de la histerotomia i l'extracció de la peça, pel que en general les indicacions de miomectomia laparoscòpica s'estableixen en miomes IM o SS de fins a 12-15 cm o fins a 3 miomes amb predomini del component intramural d'un màxim de 5 cm (Walid 2010, Agdi 2010, Kuwatsuru 2003). Tot i que aquests límits són els establerts en la literatura, està demostrat que aquests límits poden variar en funció de l'expertesa del cirurgià. Cal individualitzar la indicació de la via laparoscòpica valorant també aquest factor.

Pel que fa a les adherències, no hi ha estudis prospectius aleatoritzats amb control que comparin la miomectomia laparoscòpica i laparotòmica, però en alguns estudis prospectius i sèries de casos sembla que el benefici és a favor de la via laparoscòpica, amb taxes d'adherències inferiors a les esperades en la laparotòmica (Hurst 2005, The Miomectomy Adhesion Multicenter Study 1995). S'han observat més adherències en les incisions posteriors. Les dades són limitades, però s'han avaluat alguns compostos per a la reducció d'adherències (polímers de glucosa, cel·lulosa oxidada, àcid hialurònic) amb bons resultats i ,per tant, es recomana l'ús d'algún d'aquests compostos en la miomectomia.

Tot i que s'han publicat pocs estudis amb potencia estadística en relació a les taxes de gestació i els resultats obstètrics post-miomectomia, sembla que la via laparotòmica i laparoscòpica són comparables. S'han descrit casos de ruptura uterina, però no hi ha evidència suficient per a recomanar una via del part electiva (vaginal o cesària) en les pacients post-miomectomia. Per tant, pels avantatges que ofereix, la miomectomia laparoscòpica és una opció de tractament òptima en pacients amb història d'esterilitat/infertilitat. (Hurst 2005)

Taula 5. Indicacions de Miomectomia Laparoscòpica (Grau recomanació C)	
Dones en edat fèrtil amb mioma simptomàtic i/o història d'esterilitat amb :	<ul style="list-style-type: none"> • Mioma únic tipus 3-7 de ≤ 12 cm • ≤ 3 miomes tipus 3-7 de ≤ 5 cm

- Miomectomia laparotòmica

La miomectomia laparotòmica ha estat clàssicament el tractament conservador d'elecció en pacients amb úter miomatós. No obstant està associada a major dolor i necessitat d'analgèsics, recuperació postoperatòria més lenta, major pèrdua hemàtica, adherències i més infeccions de ferida quirúrgica.

Existeixen diversos tractaments i procediments dirigits a reduir la pèrdua hemàtica intraoperatòria. Alguns d'ells són: torniquets vasculars, substàncies vasoconstrictores (vasopressina, adrenalina intramiometrials, oxitocina intravenosa, misoprostol). La evidència és limitada en quant al seu benefici, i no s'han realitzat estudis cost-

efectivitat (Kongnyuy 2011). Altres estratègies són la realització d'incisions transverses (paral·leles als vasos arquats), evitar les incisions posteriors, realitzar les incisions fins arribar a la pseudocàpsula, o fins i tot sobrepassar-la, per a identificar el mioma clarament i disecar-lo a través d'un plà poc vascularitzat.

Actualment, la miomectomia per via laparotòmica queda reservada per a les pacients amb miomes uterins simptomàtics amb desig genèsic, en les que no està indicada la resecció per via histeroscòpica o bé en les que la via laparoscòpica no garanteix uns mínims d'eficàcia i seguretat.

Taula 6. Indicacions de Miomectomia Laparotòmica (Grau recomanació C)	
Dones en edat fèrtil amb mioma simptomàtic i/o història d'esterilitat amb :	<ul style="list-style-type: none"> • Mioma únic tipus 3-7 de ≥ 12 cm • ≥ 3 miomes tipus 3-7 de ≥ 5 cm

6.3.2 Histerectomia

La histerectomia constitueix el tractament definitiu per les pacients amb úter miomatós simptomàtic, principalment aquelles amb clínica refractària a altres tractaments. En un estudi als EUA, un 72% de les dones histerectomitzades (35% per miomes) van reportar un grau elevat de satisfacció amb la intervenció, un 16% un grau moderat, i només el 3% van referir trobar-se pitjor després de la cirurgia (Carlson 1994).

Una revisió sistemàtica sobre quina és la millor via d'abordatge en termes de morbi-mortalitat conclou que a igualtat de resultats la via d'elecció ha de ser la **vaginal**. En cas de no ser possible la via vaginal, està indicada la via **laparoscòpica** (Nieboer 2009). El principal inconvenient és el volum uterí en casos de grans miomes uterins o grans úters polimiomatosos.

Taula 6. Indicacions de Histerectomia (Grau recomanació C)	
Dones en edat fèrtil amb mioma simptomàtic amb:	<ul style="list-style-type: none"> • Desig de tractament definitiu (desitjos genèsics complets sense desig manifest de conservació uterina) • Clínica refractària a altres tractaments

6.4 Tractament pre-quirúrgic

6.4.1 Miomectomia

En aquelles pacients candidates a **miomectomia histeroscòpica** caldrà realitzar un tractament previ amb progestàgens (Desogestrel 75 mg/24h fins el dia de la intervenció). La preparació endometrial amb progestàgens a pauta contínua permetrà una millor visualització intraquirúrgica de la patologia i una major probabilitat de resolució de la patologia.

No hi ha diferències en quant a temps operatori amb l'administració preoperatoria d'agonistes de la GnRH en la **miomectomia laparoscòpica**, i sembla que la pèrdua del pla de clivatge que ocasiona la degeneració hialina dificulta l'exèresi dels miomes. A més s'ha observat més incidència de recurrències post-tractament, probablement relacionades amb la no detecció de miomes en l'acte quirúrgic per efecte reductor dels agonistes. Malgrat que són limitats els estudis, els agonistes de la GnRH sí que han demostrat contribuir a una menor pèrdua

hemàtica intraoperatòria (Sami 2011, Chen 2011), pel que únicament estarien indicats de forma preoperatòria en pacients anèmiques per recuperar els nivells d'hemoglobina.

L'Acetat d'Ulipristal és efectiu en la recuperació de l'anèmia associada en les pacients que presenten sagnat associat a miomes. No s'han realitzat estudis que avaluin aspectes tècnics com el pla de clivatge amb l'Acetat d'Ulipristal.

Taula 7. Tractament pre-quirúrgic en Miomectomia	
Histeroscòpica	<ul style="list-style-type: none"> Preparació endometrial : Desogestrel 75 mg/24h Preparació cervical : Misoprostol 400ug (pre-IQ)
Laparoscòpica o Laparotòmica	Si anèmia associada : <ul style="list-style-type: none"> Ferrotèrapia (1 comp/24h v.o. 3 mesos pre-IQ) + Acetat d'Ulipristal (Esmya®) 5 mg/24h v.o. 3-6 mesos pre-IQ • Alternativa : Acetat de Triptorelina (Decapptyl®) 3.75 mg o Acetat de Goserelina (Zoladex®) 3-6 mesos pre-IQ

6.4.2 Histerectomia

En la histerectomia, els agonistes de la GnRH han demostrat permetre una cirurgia menys invasiva, més segura a expenses de la reducció del volum uterí i del mioma així com de la disminució de la pèrdua hemàtica.

L'acetat d'Ulipristal comparat amb els agonistes de la GnRH, ha demostrat una recuperació de la hemoglobina postoperatoria similar (sense els efectes secundaris), però la reducció del volum del mioma es significativament superior amb els agonistes.

Taula 8. Tractament pre-quirúrgic en Histerectomia	
Intenció de recuperació nivells Hb	<ul style="list-style-type: none"> Ferrotèrapia (1 comp/24h v.o. 3 mesos pre-IQ) + Acetat d'Ulipristal (Esmya®) 5 mg/24h v.o. 3-6 mesos pre-IQ • Alternativa : Acetat de Triptorelina (Decapptyl®) 3.75 mg o Acetat de Goserelina (Zoladex®) 3-6 mesos pre-IQ
Intenció de disminució de volum	<ul style="list-style-type: none"> Acetat de Triptorelina (Decapptyl®) 3.75 mg o Acetat de Goserelina (Zoladex®) 3-6 mesos pre-IQ

6.5 Altres tractaments

6.5.1 Embolització de les Artèries Uterines (EAU)

L'embolització selectiva de les artèries uterines (EAU) consisteix en la oclusió completa de les dues artèries uterines amb partícules embolitzants, amb l'objectiu de produir una necrosi isquèmica dels miomes sense afectació permanent del miometri sa. Millora significativament el sagnat i els símptomes secundaris a la compressió pèlvica en un 80-90% de les pacients segons les diferents sèries (SOCG 2005, Bulman 2012), i s'ha observat una reducció del volum del mioma al voltant del 33% als 6 mesos i fins al 50% després del primer any post-procediment (Pron 2003, Tarriel 2013).

L'EUA actualment està acceptada i constitueix una opció de tractament eficaç per als miomes uterins alternativa a la cirurgia. S'han publicat diversos estudis que comparen els dos tractaments (Pinto 2003, Volkers 2007, Van der Kooij 2010 i 2011, Moss 2011). Recentment, una revisió Cochrane conclou que amb un grau de satisfacció similar a la histerectomia i la miomectomia (estudis fins a 5 anys), l'EUA ofereix avantatges en quant a un menor ingrés hospitalari i una reincorporació més ràpida a la activitat habitual (Gupta 2012). Per contrapartida, està associada a una major incidència de complicacions menors i a una probabilitat més elevada de requerir una segona intervenció als 2-5 anys.

En general l'EUA és una intervenció segura, amb una incidència de complicacions majors que requereixen ingrés hospitalari els 30 primers dies d'un 0.66-4.8%, principalment relacionades amb el dolor postoperatori pel propi fenomen d'isquèmia (Bulman 2012). Al voltant del 40% de les pacients presenten la síndrome post-embolització (malestar general, dolor pèlvic, nàusees, vòmits i febrícula) que habitualment cedeix de forma espontània a les 24-48h. Altres complicacions menors i relacionades amb la tècnica són infeccions, hemorràgia, hematomes locals (1-2%). (SCOG 2005, Sassa 2011, Bulman 2012). Clínicament són d'especial importància l'expulsió del mioma (5-10%) que pot requerir de reintervenció (histerectomia) fins a un 1-2% dels casos, i els accidents tromboembòlics que tot i que són poc freqüents (0.25%) justifiquen l'administració d'heparina profilàctica en el postoperatori immediat.

En quant a fertilitat, tot i que s'han observat taxes de gestació post-EUA de fins al 50-60%, alguns estudis han associat la EUA a majors taxes d'avortament que en les pacients no intervingudes (Pisco 2011, Woodruff 2006, Homer 2010) pel que no es recomana la tècnica en pacients amb desitjos genèsics. Tot i que la evidència no és significativa, semblaria que les taxes de gestació post-miomectomia són discretament superiors (Gupta 2012).

Indicacions i preparació: veure protocol Embolització d'Artèries Uterines (Actualitzat Nov 2014)

6.5.2 Miolisi amb ultrasons focalitzats d'alta intensitat (High-intensity Focused Ultrasound o HiFU)

El HiFU és una nova opció de tractament no invasiu en dones amb miomes uterins simptomàtics. Consisteix en la desnaturalització dels teixits amb energia per ultrasons, focalitzada en un volum concret mitjançant tècniques d'imatge (ecografia o RMN). En l'actualitat té aplicació en el tractament de tumors sòlids en altres disciplines (mama, ronyó, pàncrees, fetge, etc) (Orsi 2010).

Les principals avantatges de la tècnica són una baixa morbiditat i una ràpida recuperació (reincorporació a l'activitat diària habitual en 24 hores) que permet realitzar el procediment en àmbit ambulatori. En una sèrie de 319 pacients els resultats són d'un 81% en les taxes d'èxit, amb una taxa de complicacions lleu acceptable (principalment lesions tèrmiques), i amb casos de gestació posterior sense resultats obstètrics desfavorables atribuïbles a la tècnica. (Pessarrodona 2013) Tot i així, davant la falta d'evidència, actualment no està recomanada la seva aplicació en pacients amb desig genèsic.

7. EXTRACCIÓ DE LA PEÇA QUIRÚRGICA

En la cirurgia laparoscòpica les peces quirúrgiques han de ser extretes a través dels petits orificis dels tròcars abdominals. El morcel.lador és un instrument que permet fragmentar aquests teixits per poder facilitar aquesta extracció.

Les complicacions de la morcel.lació són rares i es poden dividir en :

- Lesions directes pel morcel.lador en estructures abdominals
- Disseminació de fragments de miomes a la cavitat abdominal
- Disseminació de patologia maligna

La Food and Drug Administration (FDA) va emetre una nota a l'abril de 2014 desaconsellant l'ús de morcel.lació donat l'elevat risc de sarcoma ocult (0,28% segons un meta-anàlisi de 18 estudis). Diferents societats científiques han discutit aquesta incidència reportada per la FDA, argumentant que els estudis seleccionats en el meta-anàlisi podien presentar un biaix de selecció.

Les societats científiques han realitzat revisions sistemàtiques de la literatura per intentar establir una incidència més acurada. Aquestes revisions han establert una incidència global inferior a la reportada per la FDA (0,14%), però amb una elevada dispersió de resultats. Si ens centrem en estudis de miomectomies, el risc de sarcoma sembla menor (0,08%) que comparat amb estudis de histerectomies (0,15%). Tot i que la incidència és molt baixa i no es poden obtenir diferències significatives, sembla que existeix un risc més baix per sota dels 45 anys.

7.1 Com es pot disminuir el risc de complicacions?

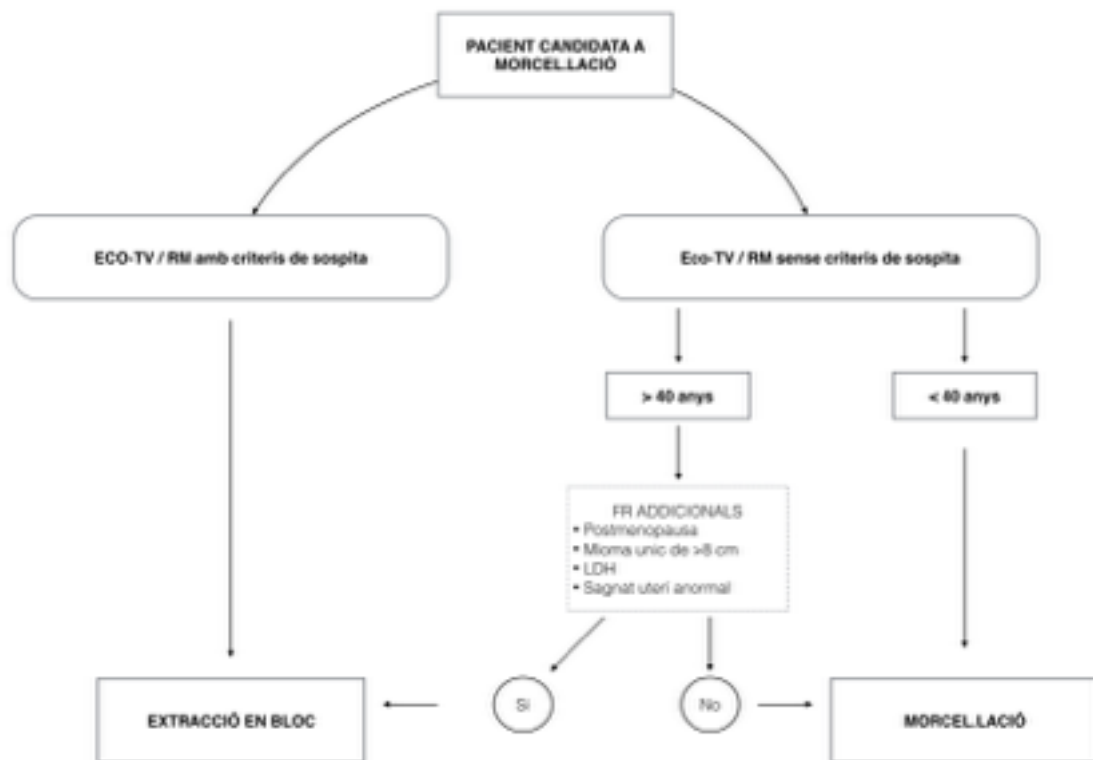
Una tècnica quirúrgica acurada pot disminuir el risc de lesions directes pel morcel.lador o per disseminació de fragments de mioma a cavitat peritoneal. Per disminuir el risc de disseminació de patologia maligna caldria realitzar un acurat diagnòstic pre-quirúrgic (Taula 9)

Lesions directes	<ul style="list-style-type: none">• Augmentar el diàmetre de la incisió cutànea per facilitar la inserció del morcel.lador• Mantenir la punta de l'instrument aprop de la paret abdominal i lluny de vasos i vísceres abdominals• Morcel.lar sempre amb visió directa de la punta de l'instrument
Disseminació de fragments de miomes	<ul style="list-style-type: none">• Estabilitzar la peça quirúrgica per evitar rotació• Recuperar tots els fragments de la cavitat abdominal• Antitrendelemburg i irrigació abundant per detectar petits fragments solts a cavitat• Inspecció final de tota la pelvis
Disseminació de patologia maligna	<ul style="list-style-type: none">• Realitzar un estudi pre-quirúrgic que permeti detectar pacients de risc• En pacients de risc, evitar morcel.lació o realitzar-la de forma continguda

7.2 Com establir el diagnòstic diferencial amb patologia maligna?

Tal i com s'ha comentat en l'apartat del diagnòstic diferencial, no existeix un test pre-quirúrgic que permeti establir un diagnòstic de certesa de sarcoma uterí. Si que existeixen diversos factors de risc que s'associen amb la seva presència, tot i que també poden apareixer en els miomes (Postmenopausa, LDH, creixement ràpid, massa única de gran tamany).

Per tant, l'objectiu de l'estudi pre-quirúrgic serà detectar pacients "de risc" a les que s'els desaconsellarà la realització de morcel.lació i s'optarà per la extracció en bloc o morcel.lació continguda.



7.3 Alternatives a la morcel.lació clàssica

Per tal de poder seguir oferint els beneficis de la cirurgia laparoscòpica a totes les pacients, en aquelles pacients amb criteris de sospita es pot optar per realitzar tècniques alternatives per l'extracció de la peça quirúrgica que, teòricament, minimitzarien el risc de disseminació d'una possible patologia maligna no detectada. Cal tenir en compte que el desenvolupament d'aquestes noves tècniques està tot just iniciant-se ara i és aviat per poder treure conclusions amb certesa.

Morcel.lació continguda en bossa colectora

Col.locació de la peça quirúrgica dins de bossa colectora ampla, extracció de extrem de la bossa a través de tròcar abdominal i instauració de pneumoperitoni dins de la bossa. Posteriorment s'introdueix un tròcar lateral amb baló que penetra a través de la bossa i permetrà la introducció de la òptica de la càmera i el morcel.lador dins de la bossa colectora, permetant la morcel.lació electrica dins la bossa.

Existeixen diverses variacions d'aquesta tècnica i la industria està desenvolupant diferents tipus de bosses colectores.

(Video de la tècnica: <https://youtu.be/-omcyahJszU>)

Morcel.lació externa en bossa colectora (ExCITE Technique)

Col.locació de la peça quirúrgica dins de bossa colectora i exposició del contingut de la bossa a través de l'incisió ampliada d'un tròcar abdominal. Es realitza una secció amb bisturí fred de la peça que permet una ràpida extracció sense disseminació abdominal.

(Video de la tècnica : <https://www.youtube.com/watch?v=U9K9PqFfDBw>)

8. MANEIG TERAPÈUTIC DE LA PACIENT AMB MIOMES UTERINS

En la valoració inicial de tota pacient que presenti miomes uterins cal considerar els següents aspectes de manera sistemàtica:

Taula 10 Primera visita ginecològica (Diagrama1)		
Història clínica		<ul style="list-style-type: none"> • Simptomatologia i grau de repercusió en la qualitat de vida • Edat • Desig genèsic present o futur • Avaluació del risc quirúrgic
Exploració física		<ul style="list-style-type: none"> • Tamany uterí • Localització de miomes • Movilitat uterina
Proves complementàries	Eco-TV +/- Suerosonografia	<ul style="list-style-type: none"> • Tipus de mioma (Classificació FIGO) • Localització • Mides (3 diàmetres) • Si afectació cavitat, definir porció intramiometrial i la distància entre mioma i serosa uterina • Vascularització amb estudi Doppler
	Histeroscòpia	Valoració d'afectació de cavitat si impossibilitat de Suerosonografia
	Biòpsia endometrial	Si sagnat menstrual abundant en pacient >45 anys
	RMN + LDH	Si criteris ecogràfics de sospita

Durant el temps que duri l'estudi, cal realitzar algún tractament pel control del sagnat menstrual abundant i evitar així lafectació dels paràmetres hematològics.

En funció dels resultats obtinguts en aquestes actuacions, es podrà definir 4 grups de pacients (Diagrama 1)

- Dona assintomàtica amb desig genèsic
- Dona assintomàtica sense desig genèsic
- Dona simptomàtica amb desig genèsic
- Dona assintomàtica sense desig genèsic

8.1 Dona assimptomàtica amb desig genèsic - Estudi esterilitat (Diagrama 2)

Davant la troballa de miomes uterins assimptomàtics **que afectin la cavitat endometrial** en pacients que desitgen buscar gestació, el tractament d'elecció és la miomectomia.

La via d'abordatge i el tractament preoperatori dependran del nombre de miomes i la localització dels mateixos:

Taula 11. Maneig de la pacient Assimptomàtica amb desig genèsic (Diagrama 2)		
	Indicació	Tractament pre-IQ
Resectoscòpia	<ul style="list-style-type: none">• 1 Mioma tipus 0 i/o 1 \leq 5 cm• 1 Mioma tipus 2 de \leq 4 cm i distància mioma-serosa \geq 5-8 mm	<ul style="list-style-type: none">• Preparació endometrial : Desogestrel 75 mg/24h• Preparació cervical : Misoprostol 400ug (pre-IQ)
Miomectomia laparoscòpica	<ul style="list-style-type: none">• Mioma únic de \leq 12 cm• \leq 3 miomes de \leq 5 cm	Si anèmia associada : <ul style="list-style-type: none">• Ferroteràpia (1 comp/24h v.o. 3 mesos pre-IQ) + <ul style="list-style-type: none">• Acetat d'Ulipristal (Esmya®) 5 mg/24h v.o. 3-6 mesos pre-IQ <ul style="list-style-type: none">• <i>Alternativa : Acetat de Triptorelina (Decapptyl®) 3.75 mg o Acetat de Goserelina (Zoladex®) 3-6 mesos pre-IQ</i>
Miomectomia laparotòmica	<ul style="list-style-type: none">• Mioma únic de \geq 12 cm• \geq 3 miomes de \geq 5 cm• Contraindicacions laparoscòpia	

8.2 Dona assimptomàtica sense desig genèsic - Troballa casual (Diagrama 3)

Les pacients diagnosticades de miomes uterins en context d'una revisió ginecològica de rutina o en exploracions realitzades per altres motius (troballa casual) , i que no ocasionen cap clínica, **no són tributàries de tractament en aquest mateix moment.**

Caldrà realitzar un seguiment clínic i ecogràfic en 6 mesos amb l'objectiu de:

- Avaluar l'aparició de símptomes
- Controls de creixement de forma eventual i a criteri de l'especialista. El criteri guia a l'hora de proposar tractament quirúrgic seran a partir dels 7 cm (mida aproximada valorant el cas tenint en compte principalment l'edat i els desitjos genèsics en cada cas)

S'informarà a la pacient del pronòstic en quant a fertilitat (esterilitat, avortaments de primer trimestre), així com de la probabilitat de mals resultats obstètrics en funció del número, mida i localització dels miomes. Per tant, es recomanarà que la pacient consulti davant l'aparició de símptomes o desig gestacional.

8.3 Dona simptomàtica amb desig genèsic (Diagrama 4)

En les pacients amb úter miomatós i que presenten clínica de sagnat, inicialment caldrà:

- Realitzar una analítica per al despistatge d'anèmia ferropènica (Hemograma i Ferritina), i tractament en cas de ser necessari (Hb < 10 g/L) amb ferroteràpia oral, endovenosa o transfusió d'hemoderivats, en funció dels requeriments.
- Descartar altres causes de sagnat uterí anòmal (veure protocol HUD)

El tractament serà principalment quirúrgic: **Miomectomia** (sobretot en cas de clínica refractària als tractaments mèdics).

La via d'abordatge i el tractament preoperatori dependran del nombre de miomes i la localització dels mateixos :

Taula 12. Maneig de la pacient Simptomàtica amb desig genèsic (Diagrama 4)		
	Indicació	Tractament pre-IQ
Resectoscòpia	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Mioma tipus 0 i/o 1 \leq 5 cm • 1 Mioma tipus 2 de \leq 4 cm i distància mioma-serosa \geq 5-8 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparació endometrial : Desogestrel 75 mg/24h • Preparació cervical : Misoprostol 400ug (pre-IQ)
Miomectomia laparoscòpica	<ul style="list-style-type: none"> • Mioma únic tipus 3-7 de \leq 12 cm • \leq 3 miomes tipus 3-7 de \leq 5 cm 	Si anèmia associada : <ul style="list-style-type: none"> • Ferroteràpia (1 comp/24h v.o. 3 mesos pre-IQ) + • Acetat d'Ulipristal (Esmya®) 5 mg/24h v.o. 3-6 mesos pre-IQ • <i>Alternativa : Acetat de Triptorelina (Decaptyl®) 3.75 mg o Acetat de Goserelina (Zoladex®) 3-6 mesos pre-IQ</i>
Miomectomia laparotòmica	<ul style="list-style-type: none"> • Mioma únic tipus 3-7 de \geq 12 cm • \geq 3 miomes tipus 3-7 de \geq 5 cm • Contraindicacions laparoscòpia 	

8.4 Dona simptomàtica sense desig genèsic (Diagrama 5)

Existeixen diverses opcions de tractament que caldrà valorar en funció del tipus de clínica predominant, edat de la pacient i riscos quirúrgics.

- Tractaments mèdics/no invasius de primera elecció:
 1. DIU-LNG
 2. Acetat d'Ulipristal
 3. Agonistes de la GnRH
- Tractaments mínimament invasius, especialment indicats en pacients perimenopàusiques que refusin la cirurgia o bé en els que estigui contraindicada:
 1. Embolització d'artèries uterines
 2. Ultrasons focalitzats d'alta intensitat
- Tractament quirúrgic radical: Histerectomia laparoscòpica
 El tractament preoperatori a realitzar serà valorat en funció del nostre objectiu, ja sigui recuperar els nivells de Hb o reduir el volum tumoral per reduir la dificultat tècnica de la cirurgia i els riscos associats.
 1. Agonistes de la GnRH (si alçada uterina > 16 SG \pm anèmia amb Hb < 10 g/L): Acetat de Triptorelina 3.75 mg/mes via intramuscular, durant 3 mesos (o Acetat de Triptorelina 11,25 mg/trimestral).
 2. Acetat d'Ulipristal (si anèmia ferropènica amb Hb < 10 g/L): 5 mg/dia via oral, durant 3 mesos.

Taula 13. Maneig de la pacient Simptomàtica sense desig genèsic (Diagrama 5)

Tractament mèdic	A curt plaç	<ul style="list-style-type: none"> • Agonistes de GnRH
	A llarg plaç	<ul style="list-style-type: none"> • DIU-LNG • Acetat d'Ulipristal en pauta crònica discontinua
Procediments mínimament invasius	> 45 anys Contraindicació IQ	<ul style="list-style-type: none"> • Embolització d'artèries uterines • HiFU
Cirurgia	Tractament pre-IQ amb intenció de recuperació nivells Hb	<ul style="list-style-type: none"> • Ferroteràpia (1 comp/24h v.o. 3 mesos pre-IQ) + • Acetat d'Ulipristal (Esmya®) 5 mg/24h v.o. 3-6 mesos pre-IQ • Acetat de Triptorelina (Decaptyl®) 3.75 mg o Acetat de Goserelina (Zoladex®) 3-6mesos pre-IQ
	Tractament pre-IQ amb intenció de disminució de volum	<ul style="list-style-type: none"> • Acetat de Triptorelina (Decaptyl®) 3.75 mg o Acetat de Goserelina (Zoladex®) 3-6 mesos pre-IQ

Diagrama 1. Avaluació inicial de la pacient afectada de miomes uterins

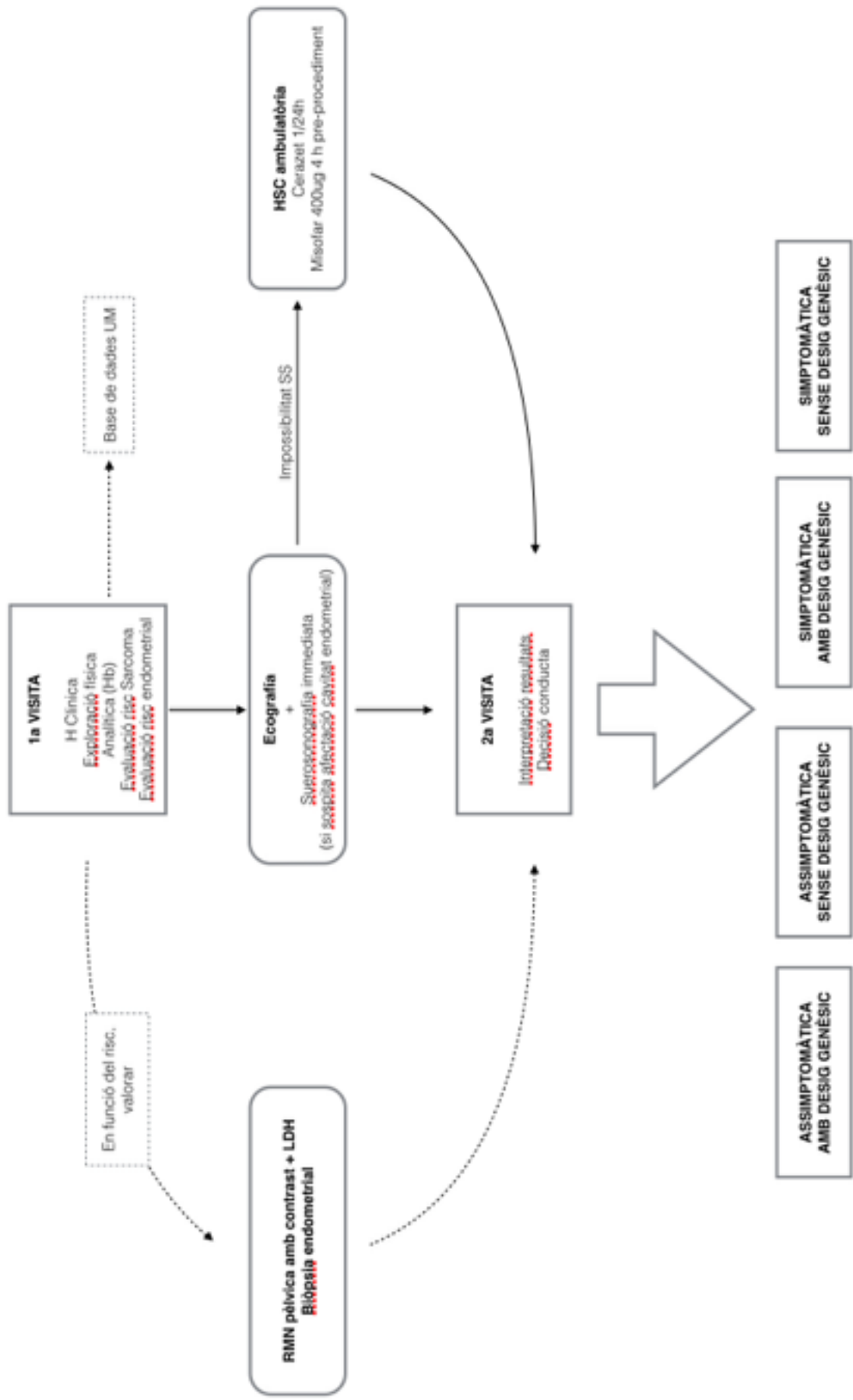


Diagrama 2. Maneig de la pacient Assimptomàtica amb desig genèsic

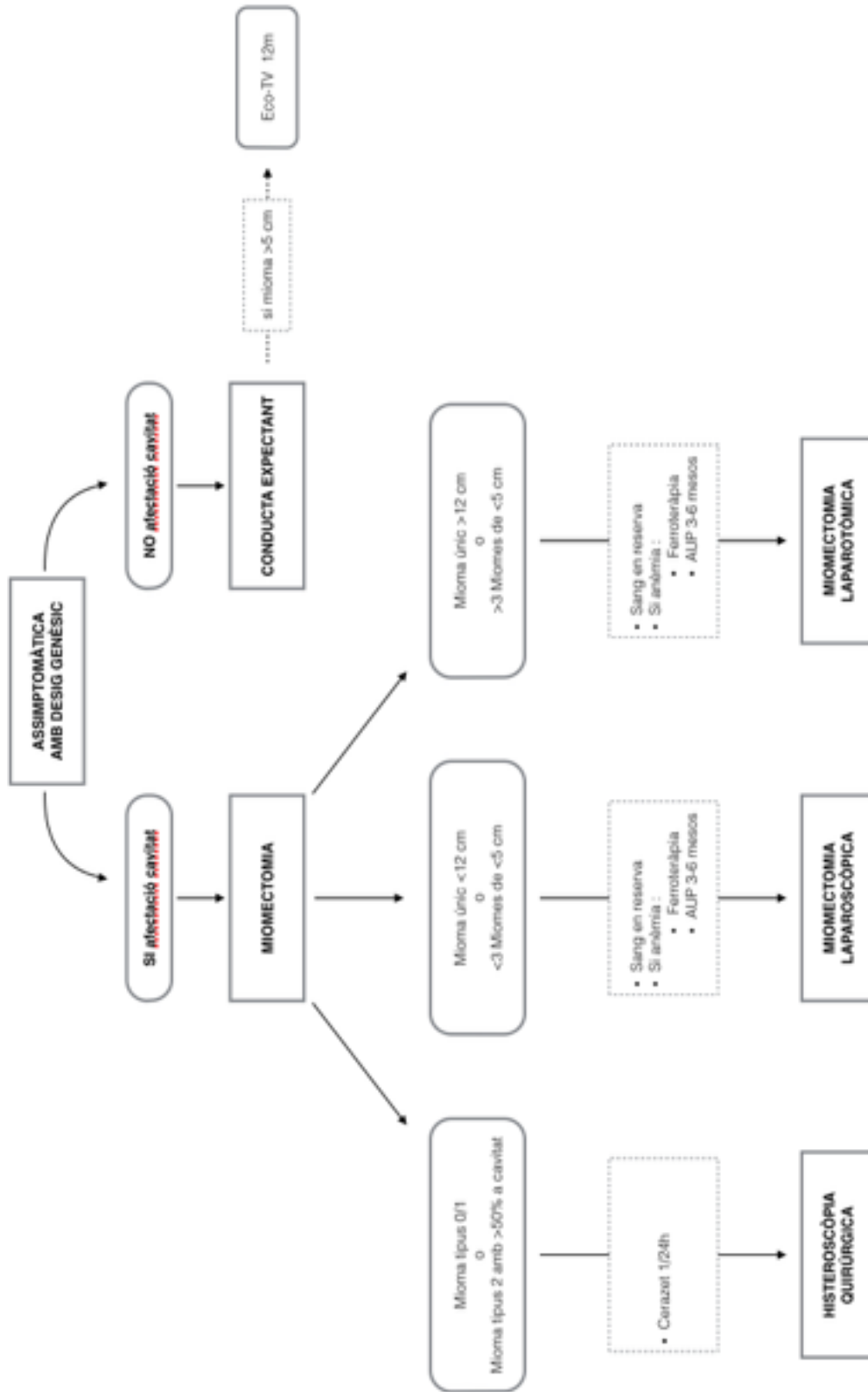


Diagrama 3. Maneig de la pacient Assimptomàtica sense desig genèsic



Diagrama 4. Maneig de la pacient Simptomàtica amb desig genèsic

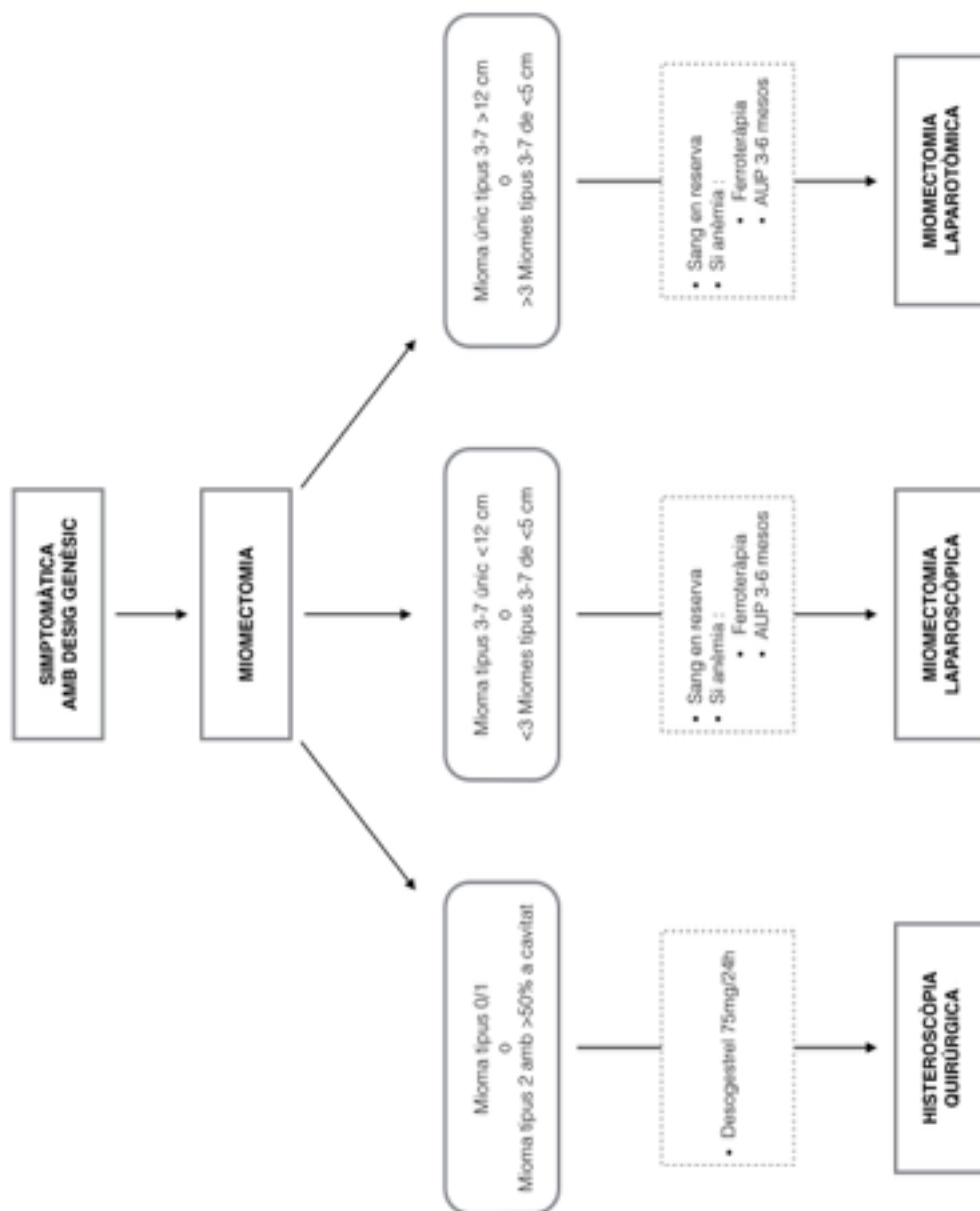
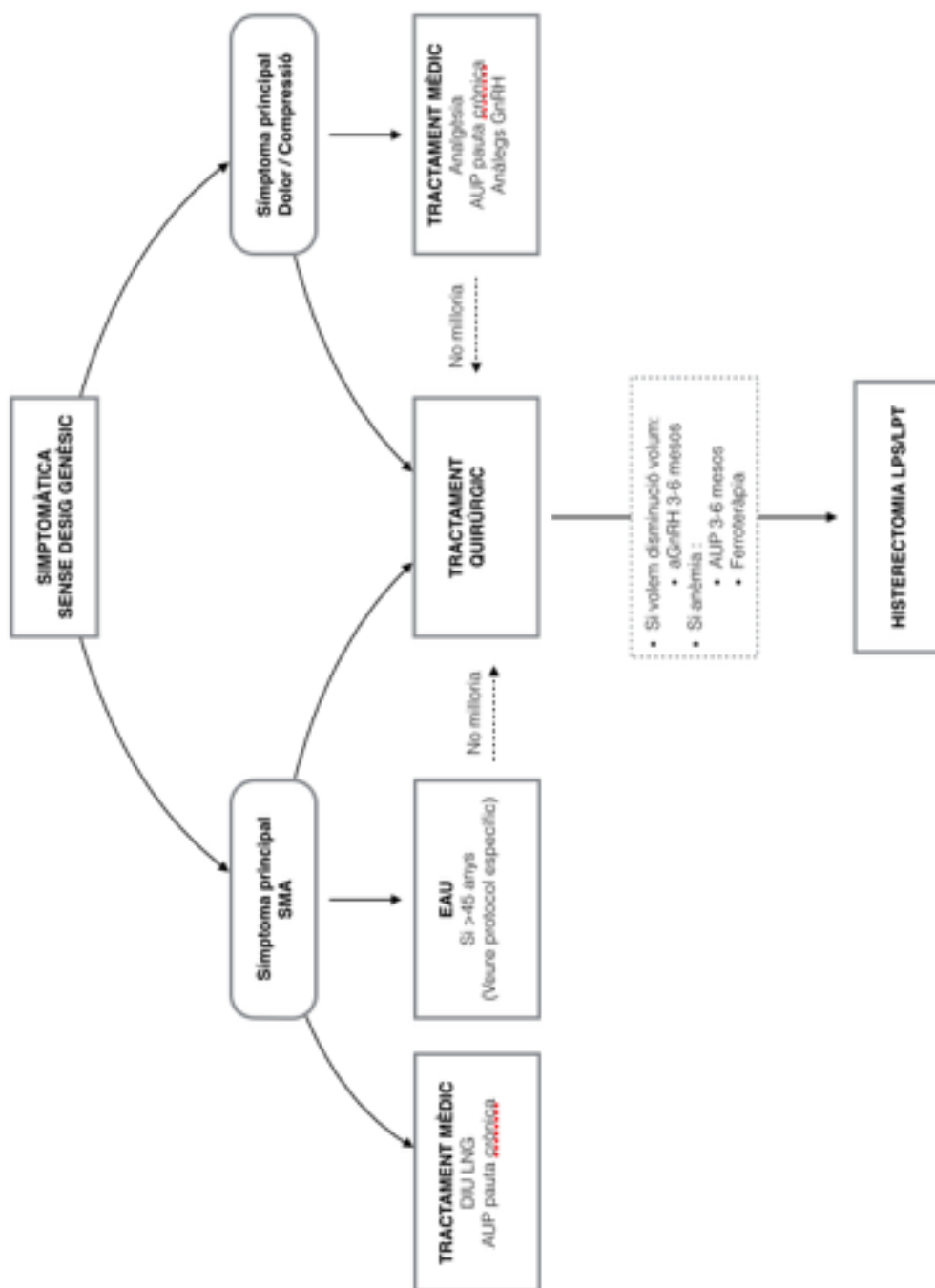


Diagrama 5. Maneig de la pacient Simptomàtica sense desig genèsic



9. REFERÈNCIES

INTRODUCCIÓ

- Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility* 2007; 87 (4): 725-736.
- Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435-8.
- Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-7.
- Wu JM, Wechter ME, Geller EJ, et al. Hysterectomy rates in the United States, 2003. *Obstet Gynecol* 2007;110:1091-5.
- Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994;83:556-65.
- Garry R, Fountain J, Mason S, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004;328:129.
- Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003; 111(8): 1037-1054
- Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science* 2005;308:1589-92.
- Mehine M, Kaasinen E, Mäkinen N, et al. Characterization of Uterine Leiomyomas by Whole-Genome Sequencing. *The New England Journal of Medicine* 2013;369: 43-53.
- Wise LA, Palmer JR, Harlow BL et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2004; 159:113-23.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. The FIGO classification system (PALMCOEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3-13.
- Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruijff JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82:736-40.

CLÍNICA

- Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Gavoni N, et al. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. *Hum Reprod* 2004;19:2350-5.
- Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. Self reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003;101:431-7.
- Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, et al. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case-control study. *Human Reprod* 2010; 25:1177- 82.
- Huang JQ, Lathi RB, Lemyre M, et al. Coexistence of endometriosis in women with symptomatic leiomyomas. *Fertil Steril* 2010;94:720-3.
- Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215-23.
- Kroon B. Fibroids in infertility. *Australian and New Zealand Journal of Obstetric and Gynaecology*. 2011;51:289-95
- Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3. *Journal Clin Endocrinol Metab* 2011;96:412-21.
- Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2010;93:2027-34.
- Maguire M, Segars JH. Benign uterine disease: leiomyomata and benign polyps. In: Aplin JD, editor. *The endometrium: Molecular, cellular and clinical perspectives*. 2nd edition. London: Informa Health Care; 2008.
- Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, et al. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril* 2010;94:724-9.
- Cooper NP, Okolo S. Fibroids in pregnancy—common but poorly understood. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:132-8.
- Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Roncaglia N, Locatelli A, Lapinski RH, et al. Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome? *Am J Perinatol* 1994;11:356-8.
- Rosati P, Exacoustos C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. *J Ultrasound Med* 1992;11:511-5.
- Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006;107:376-82.
- Schwartz P, Kelly G. Malignant Transformation of Myomas: Myth or Reality? *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2006;33(1):183-98
- Hodge JC, Morton CC. Genetic heterogeneity among uterine leiomyomata: insights into malignant progression. *Hum Mol Genet* 2007;16 Spec No1:R7
- Yanai H, Wani Y et al. Uterine leiomyosarcoma arising in leiomyoma: clinicopathological study of four cases and literatura review. *Pathology International* 2010; 60: 506-509.

DIAGNÒSTIC

- Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, et al. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:493-504.
- Bingol B, Gunenc MZ, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284 (1):111-117.
- Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, et al. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1327-34.
- Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, et al. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2001;76:350-7.
- Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:569-82.
- Chiang CH, Chang MY, Hsu JJ, et al. Tumor vascular pattern and blood flow impedance in the differential diagnosis of leiomyoma and adenomyosis by color Doppler sonography. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:268-75.
- Mark AS, Hricak H, Heinrichs LW, et al. Adenomyosis and leiomyoma: differential diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1987;163:527-9.
- Parker. The utility of MRI for the surgical treatment of women with uterine fibroid tumors. *American Journal of obstetrics and gynecology* 2012;doi:10.1016/j.ajog.2011.08.021
- Van der Bosch et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Sep;46(3):284-98

CONDUCTA EXPECTANT

- Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:19887-92.
- Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group. *Obstet Gynecol* 1991;77:720-5.
- 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;83:566-72.
- Tropeano G, Amoroso S, Scambia G. Non-surgical management of uterine fibroids. *Hum Reprod Update* 2008;14:259-74.

AINES

- Ylikorkala O, Pekonen F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1986;68:10-2.

AGONISTES GnRH

- Schlaff WD, Zerhouni EA, Huth JA, Chen J, Damewood MD, Rock JA. A placebo-controlled trial of a depot gonadotropin-releasing hormone analogue (leuprolide) in the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1989;74:856-62.
- Broekmans FJ. GnRH agonists and uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 1996;11(Suppl 3):3-25.
- 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.
- Letterie GS, Coddington CC, Winkel CA, Shawker TH, Loriaux DL, Collins RL. Efficacy of a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1989;51:951-6.
- 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;86:65-71.
- Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotropin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002;109:1097-108.
- McLaren JS, Morris E, Rymer J. Gonadotrophin receptor hormone analogues in combination with add-back therapy: an update. *Menopause Int*. 2012 Jun; 18(2):68-72.
- 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(5):889-895.
- Gocmen A, Kara IH, Karaca M. The effects of add-back therapy with tibolone on myoma uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29:222-4.
- Caird LE, West CP, Lumsden MA, Hannan WJ, Gow SM. Medroxyprogesterone acetate with Zoladex for long-term treatment of fibroids: effects on bone density and patient acceptability. *Hum Reprod*. 1997;12(3):436-440.

- Wang Y, Yano T, Kikuchi A, et al. Comparison of the effects of add-back therapy with various natural oestrogens on bone metabolism in rats administered a long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist. *J Endocrinol*. 2000;165(2):467-473
- 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 oestrogen-progestin or progesterin 'add-back' for 2 years. *Hum Reprod*. 1994;9(9):1618-1625
- Palomba S, Russo T, Orio F, Jr, et al. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3213-3219
- Palomba S, Orio F, Jr, Russo T, Falbo A, Amati A, Zullo F. Gonadotropin-releasing hormone agonist with or without raloxifene: effects on cognition, mood, and quality of life. *Fertil Steril*. 2004;82(2):480-482

ANTAGONISITES GnRH

- Flierman PA, Obery JJ, van der Hulst VP, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG* 2005;112:638-42.

SERMES

- Deng L, Wu T, Chen XY, Xie L, Yang J. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD005287.

PROGESTÀGENS I DIU-LNG

- Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BWJ. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD008994.
- Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:29-35.
- Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2011;112(2):126-30.

ANTI-PROGESTÀGENS I SPRMS

- Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:227-33.
- Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzick DS. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1381-7.
- Bagaria M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2009;49:77-83.
- Engman M, Granberg S, Williams AR, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma: a prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod* 2009;24:1870-9.
- Tristan M, Orozco LJ, Steed A, Ramirez-Morera A, Stone P. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD007687.
- Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, et al. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005; 11 (3): 293-307
- Pintiaux A, Chabbert-Buffet N, Foidart JM. Gynaecological uses of a new class of steroids: the selective progesterone receptor modulators. *Gynecol Endocrinol* 2009 Feb; 25 (2): 67-73.
- Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21 (4): 318-24.
- Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BCJM. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011; 96 (5): 1175-89.
- Croxtall JD. Ulipristal acetate in uterine fibroids. *Drugs* 2012; 72 (8): 1075-1085
- Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugoicsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):409-20.
- Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugoicsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):421-32.
- Electronic Medicines Compendium. Esmya 5 mg tablets (ulipristal acetate) [online]

INHIBIDORS AROMATASA

- Varelas FK, Papanicolaou AN, Vavatsi-Christaki N, et al. The effect of anastrozole on symptomatic uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2007;110:643-9.
- Gurates B, Parmaksiz C, Kilic G, et al. Treatment of symptomatic uterine leiomyoma with letrozole. *Reprod Biomed Online* 2008;17:569-74.
- Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2009;93:192-8.

MIOMECTOMIA HISTEROSCÒPICA

- Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AA, Metz G, Lammes FB. Longterm results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1999;93:743-8.
- Vercellini P, Zaina B, Yaylayan L, Pisacreta A, De Giorgi O, Crosignani PG. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility. *Obstet Gynecol* 1999;94:341-7.
- Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, et al. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 2001;16:1489-92.
- Leone FP, Lanzani C, Ferrazzi E. Use of strict sonohysterographic methods for preoperative assessment of submucous myomas. *Fertil Steril* 2003;79:998-1002.
- Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, et al. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. *Obstet Gynecol* 2000;96:517-20.
- Munro MG. Uterine leiomyomas, current concepts: Pathogenesis, impact on reproductive health, and medical, procedural and surgical management. *Obstet Gynecol Clin N Am* 38 (2011); 703-731.
- Marret H, Fritel X. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Dec;165(2): 156-64.
- Campo S, Campo V, Gambadauro P. Short-term and long-term results of resectoscopic myomectomy with and without pretreatment with GnRH analogs in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:756-60.
- Mavrelou D, Ben-Nagi J, Davies A, et al. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebocontrolled randomized trial. *Hum Reprod* 2010;25:2264-9.

MIOMECTOMIA LAPAROSCÒPICA

- Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Mascia M, Solla E, Melis GB. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:654-8.
- Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15: 2663-8.
- Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Cucinelli F, Mancuso S, Lanzano A. Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2001;16:770-4.
- Walid MS, Heaton RL. Laparoscopic myomectomy: an intent-to-treat study. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281:645-649.
- Agdi M, Tulandi T. Minimally invasive approach for myomectomy. *Semin Reprod Med* 2010; 28:228-234.
- Kuwatsuru R. The indications, surgical techniques, and limitations of laparoscopic myomectomy. *JLS* 2003; 7:89-95.
- The Myomectomy Adhesion Multicenter Study Group. An expanded polytetrafluoroethylene barrier (Gore-Tex Surgical Membrane) reduces post-myomectomy adhesion formation. *Fertil Steril* 1995;63: 491-3.
- Hurst BS, Matthews, ML, Marshburn PB. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertil Steril* 2005 Jan;83(1):1-23.
- Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD005355.
- Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 May-Jun;18(3):303-9
- Sami WM, Heaton RL. The role of laparoscopic myomectomy in the management of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Aug;23(4):273-7.
- Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD005355.

HISTERECTOMIA

- 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;83:566-72.
- Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, van Voorst S, Mol BWJ, Kluivers KB. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD003677.

EAU

- Tarríel JE, Moreno CS, Ajenjo MC, Vara RG. Abordaje no quirúrgico de los miomas sintomáticos. Métodos físicos. Embolización selectiva. *Med Clin (Barc)*. 2013 Jul;141 Suppl 1:17-21.
- Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, Bell S. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on life. *Fertil Steril* 2003;79: 112-9
- Sasa H, Kaji T, Furuya K. Indications and outcomes of uterine artery embolization in patients with uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:920831. doi: 10.1155/2012/920831. Epub 2011 Oct 26.
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). Number 150, October 2004. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Jun;89(3):305-18.
- Bulman JC, Ascher SM, Spies JB. Current concepts in uterine fibroid embolization. *Radiographics*. 2012 Oct;32(6):1735-50.
- Pinto I, Chimento P, Romo A, Paul L, Haya J, De la Cal MA, Bajo J. Uterine fibroids: Uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment - A prospective, Randomized, Controlled Trial. *Radiology* 2003;226:425-431
- Volkers NA, Hehenkamp WJK, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:519e.1-519e.11
- Van der Kooij SM, Hehenkamp WJK, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:105.e1-1
- Moss JG, Cooper KG, Khaund A, Murray LS, Murray GD, Wu O, et al. Randomised comparison of uterine artery embolization (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST Trial): 5-year results. *BJOG* 2011;118(8):936-44
- Van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJK, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and Metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:317.e1-18
- Gupta JK, Sinha A, Lumsden M, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD005073.
- Pisco JM, Duarte M, Bilhim T, Cirurgiao F, Oliveira AG. Pregnancy After uterine artery embolization. *Fertil Steril* 2011;95(1):1121.e5-e8
- Woodruff JW, McDowell SJ. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: A series of 56 completed pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1266-1271
- Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94(1):324-330
- You JHS, Sahota DS, Yuen PM. Uterine artery embolization, hysterectomy, or myomectomy for symptomatic uterine fibroids: a cost-utility analysis. *Fertil Steril* 2009;91:580-588

HiFU

- Orsi F, Arnone P, Chen W, Zhang L. High intensity focused ultrasound ablation: a new therapeutic option for solid tumors. *J Cancer Res Ther*. 2010 Oct-Dec; 6(4):414-20.
- Pessarrodona A, Isern J, Rodríguez J, Vallejo E, Cassado J. Treatment of uterine fibroids using high-intensity ultrasound. *Med Clin (Barc)*. 2013 Jul;141 Suppl 1:22-9.

EXTRACCIÓN PEÇA QUIRÚRGICA

- AAGL Morcellation during Uterine Tissue Extraction. 2014
- AJOG Power Morcellation and Occult Malignancy in Gynecological Surgery. : A Special Report. 2014
- Bogani et al. Impact of Morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: A systematic review and Meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 137(2015) 167-172
- Brölmann et al. Options on fibroid Morcellation : a literature review. *Gynecol Surg*(2015) 12:3-15
- Peritoneal nodules after laparoscopic surgery with uterine morcellation: a literature review. *JMIG* (2014) 21 : 384-388
- Milad M. Laparoscopic morcellator-related complications. *JMIG* (2014) 21:486-491
- Senapati S. Power morcellators: a review of current practice and assesment of risk. *AJOG* C(2015) 212(1):18-23