

Fibromiomi uterini: review

A. CARBONARO, V. BARBAGALLO, L. GIUFFRIDA, G. RUBBINO, M. ROMANO, A. CIANCI

RIASSUNTO: Fibromiomi uterini: review.

A. CARBONARO, V. BARBAGALLO, L. GIUFFRIDA, G. RUBBINO, M. ROMANO, A. CIANCI

I fibromiomi uterini sono comuni tumori benigni dell'utero che si riscontrano più frequentemente nelle donne afro-americane ed in quelle di età compresa tra i 40 e i 50 anni. La diagnosi di fibromioma può essere inizialmente sospettata durante un esame pelvico, il quale dovrebbe poi essere seguito da uno ultrasonografico che consente di confermare quanto apprezzato all'esame clinico e di definire meglio le dimensioni e la localizzazione dei fibromi nell'utero. Nella maggior parte dei casi comunque si tratta di neoplasie asintomatiche che vengono scoperte accidentalmente. In tal caso non è in genere necessaria alcuna terapia. Nel caso in cui comincino invece a presentarsi dei sintomi invalidanti (episodi di menorragia, anemia, dolori pelvici o infertilità) è opportuno valutare la possibilità di iniziare un trattamento. Grazie all'incremento del numero delle proposte terapeutiche, il management dei fibromiomi uterini è divenuto multidisciplinare negli ultimi 20 anni. Le pazienti con leiomiomi sintomatici possono essere sottoposte a terapia medica o conservativa di vario tipo oppure ad intervento chirurgico per rimuovere il tumore tramite miomectomia od isterectomia. La scelta deve essere fatta in base alle caratteristiche del fibroma ed in base all'età della donna ed al suo desiderio di procreare. In tale review viene analizzato l'approccio diagnostico-terapeutico più appropriato nelle pazienti sintomatiche ed asintomatiche in base a quanto emerge dai dati presenti nella letteratura più recente.

SUMMARY: Uterine fibroids: review.

A. CARBONARO, V. BARBAGALLO, L. GIUFFRIDA, G. RUBBINO, M. ROMANO, A. CIANCI

Uterine leiomyomas are benign smooth muscle tumours of the uterus more common in Afro-American women and in the fourth-fifth decade of age. Evaluation usually begins with a pelvic examination and an ultrasound to confirm the first one and to determine both the size and location of the fibroids within the uterus. Fibroids are more often asymptomatic, accidentally found and require in this case no treatment. Instead, when associated with menorrhagia, anemia, pelvic pain and reproductive disorders, usually require treatment. Thanks to the growing number of therapeutical options, the management of myomas has become multidisciplinary in the past 20 years. Symptomatic patients can be treated with different medical or conservative therapies or with surgical procedures as myomectomy or hysterectomy. The choice should be made considering fibroid's characteristics, the age and the desire for future fertility of the patients. In this review we analyse a suitable diagnostic-therapeutical approach to asymptomatic-symptomatic patients according to the recent literature.

KEY WORDS: Utero - Fibromiomi - Menorragia - Ultrasuoni - Miomectomia.
Uterus - Fibroids - Menorrhagia - Ultrasound - Myomectomy.

Introduzione

I fibromiomi uterini, comunemente conosciuti come fibromi, sono i tumori benigni che più frequentemente si riscontrano nel tratto genitale femminile. A

seconda delle caratteristiche delle pazienti (età, razza) considerate nei vari studi, così come in base al metodo diagnostico utilizzato per identificarli (esame pelvico, ultrasuoni), la loro incidenza può variare molto andando dal 20% al 50%, presentando un picco di frequenza intorno ai 35-50 anni dal momento che si tratta di tumori caratteristici dell'età feconda (Okolo, 2008). I fibromi sono inoltre più comuni nelle donne afro-americane rispetto a quelle caucasiche, ispaniche o asiatiche (Kjerulff, 1996). La maggior parte degli Autori concorda nel ritenere che si tratti di neoforma-

zioni che derivano dalle fibrocellule muscolari lisce dell'utero, da denominare quindi più correttamente leiomiomi. Appare certa l'origine monoclonale del mioma. La causa responsabile dell'iniziale trasformazione neoplastica non è ancora nota, ma è possibile che siano coinvolti fattori di predisposizione genetica, come dimostra da una parte una certa familiarità riscontrata in alcune pazienti e dall'altra la scoperta di varie anomalie citogenetiche con riarrangiamenti cromosomici alle quali si può attribuire lo sviluppo delle numerose varianti che si osservano nella patologia del muscolo uterino (Gross, 2001). Dati clinici e sperimentali sembrano deporre per un'etiopatogenesi di tipo ormonale, in particolare per un'estrogeno-dipendenza di questo tumore (Sumitani, 2000). Sconosciuto prima della pubertà, raro al di sotto dei 20 anni, il fibroma si sviluppa infatti preferibilmente nell'età riproduttiva, può aumentare di volume durante la gravidanza e tende a rimanere stazionario o a regredire in menopausa. Inoltre, è un tumore che si può trovare associato ad iperplasia ghiandolare dell'endometrio e ad obesità (Schwartz, 2000).

Caratteristiche dei fibromi

Il leiomioma si localizza solitamente nel corpo dell'utero (95%), meno frequentemente si sviluppa nel collo (3,5%) o a livello istmico (1,5%). Macroscopicamente l'utero appare alterato nella forma e nel volume da una o più spesso multiple nodosità sferoidali, le quali assumono dimensioni variabili da pochi millimetri a oltre 15 cm di diametro. Il fibroma non ha una vera e propria capsula, tuttavia è facilmente enucleabile dal miometrio circostante in quanto circondato da uno strato di connettivo lamellare (pseudocapsula).

A seconda dello strato uterino interessato possiamo classificarli in: sottomucosi, i quali sporgono nella cavità uterina sollevando la mucosa endometriale, a volte ulcerandola (tipo 0: peduncolati, tipo I: sessili con estensione intramurale <50%, tipo II: sessili con estensione intramurale ≥50%); intramurali o interstiziali, quando si sviluppano nello spessore della muscolatura uterina senza alterare il profilo della cavità uterina e quando sporgono per meno del 50% nella superficie sierosa; sottosierosi (sessili o peduncolati) che si sviluppano sotto il peritoneo che ricopre l'utero protrudendo nella sierosa per più del 50% (Bajekal, 2000).

La superficie di taglio mostra un aspetto fascicolare o a vortice ed un colorito variabile dal biancastro al rosso, a seconda che prevalga la componente fibrosa o quella muscolare. La neoplasia presenta a volte degli aspetti atipici (alto numero di mitosi per campo microscopico, atipia citonucleare), che possono creare dei

problemi diagnostici differenziali in relazione alla degenerazione sarcomatosa, che può avvenire molto raramente.

Aspetti clinici

I leiomiomi sono essenzialmente dei tumori benigni che si associano raramente a mortalità, ma che sono responsabili di una significativa morbidità e di una ridotta qualità della vita quando si rendono manifesti (Parker, 2007). Il più delle volte, tuttavia, il fibromioma rappresenta un riscontro occasionale durante una visita ginecologica eseguita per altri motivi e solo nel 20-30% dei casi circa diventa sintomatico (Stovall, 2001). La sintomatologia è solitamente correlata al numero, alle dimensioni ed alla sede del tumore, ma non è sempre possibile accertare che sia proprio il mioma a causare alcuni sintomi (Lumsden, 1998). Le manifestazioni cliniche associate ai fibromi sono molto varie, ma in genere hanno inizio con un'insidiosa sensazione di disagio e includono spesso sanguinamento uterino anomalo, gonfiore addominale e sintomi da compressione a livello pelvico (Bukulmez, 2006). Il 62% circa delle pazienti sintomatiche presenta diversi sintomi associati (Olufowobi, 2004). L'alterazione più frequente consiste in un incremento della perdita ematica mestruale che si può manifestare come ipermenorrea, menorragia o menometrorragia. Più raramente, il fibroma è responsabile di perdite ematiche intermestruali (spotting, metrorragie). Le emorragie causate dal fibroma assumono spesso un andamento recidivante, per cui la paziente può arrivare all'anemia (Marino, 2004). La sintomatologia emorragica può essere più evidente nel caso di fibromiomi sottomucosi e di dimensioni superiori ai 5 cm e, di solito, si esaurisce con la menopausa (Wegienka, 2003).

Il dolore pelvico è un sintomo riferito da un certo numero di pazienti che presentano tale tumore. Può succedere, infatti, che i fibromi sottomucosi agiscano come corpi estranei e provochino contrazioni dolorose miometriali volte ad espellerli. Nel caso dei fibromi sottosierosi e peduncolati invece il dolore può essere dovuto a fenomeni di compressione sui vari organi o ad aderenze che talvolta il tumore contrae con l'omento o con l'intestino oppure ancora alla torsione del peduncolo. Il dolore mestruale (dismenorrea) è invece più caratteristico dei fibromi a sede intramurale e sottomucosa (Wallach, 2004). In ogni caso può essere presente una sensazione di peso al quadrante addominale inferiore, all'ipogastrio, alle regioni lombosacrali con irradiazioni a fascia verso l'inguine. È possibile anche che si verifichino fenomeni di compressione sugli organi circostanti con conseguente pollachiuria o meno frequentemente ritenzione urinaria, stipsi o suboc-

clusione intestinale (Bukulmez, 2006).

Il fibromioma può essere causa di infertilità quando altera la normale fisiologia dell'utero, quando si sviluppa ostruendo gli osti tubarici oppure nel caso in cui a questo si associ una condizione di iperestrogenismo che determina la comparsa di cicli anovulatori (Somigliana, 2007). Inoltre, può provocare l'aborto a seguito delle alterazioni vascolari e dell'ipercontrattilità dell'utero indotti dalla neoplasia ed anche l'insorgenza di parto pretermine, placenta previa, distacco intempestivo di placenta o presentazioni anomale del feto, distocie meccaniche e dinamiche nonché anomalie del secondamento del post-partum (Qidwai, 2006).

Molto più raramente è possibile osservare leucorrea, policitemia, ascite o disturbi cardiocircolatori (palpitazioni, tachicardia) dovuti alla presenza di fibromi voluminosi (Bukulmez, 2006).

Diagnosi

Il sospetto di fibromioma può insorgere in seguito alla palpazione di un alterato profilo uterino durante un esame pelvico bimanuale. Successivamente, a conferma dell'ipotesi diagnostica, viene di solito effettuata un'ecografia, nella quale è importante accertare il numero, la localizzazione e le dimensioni del tumore in questione. Le informazioni ottenute possono infatti influenzare il *management* delle pazienti. Nell'identificazione dei fibromi l'indagine ecografica transvaginale rappresenta una metodica dotata di elevata sensibilità e specificità, riportate tra il 99-100% e il 70-91%, rispettivamente (Dueholm, 2002; Becker, 2002). La via transaddominale è più utile quale indagine complementare nel caso di fibromiomi sottoserosi peduncolati o di grandi dimensioni (Vitiello, 2006). Quando i rapporti tra mioma e cavità uterina risultano poco chiari è possibile effettuare una isterosonografia, metodica basata sull'iniezione di soluzione salina all'interno dell'utero per migliorarne il contrasto prima di effettuare un'ecografia transvaginale. Tale procedura, presentando una sensibilità e una specificità del 100% e del 90%, rispettivamente, nel distinguere i fibromi sottomucosi da quelli intramurali, consente di incrementare l'efficacia diagnostica degli ultrasuoni (Becker, 2002).

L'isteroscopia si rivela utile quale presidio diagnostico-terapeutico quando all'esame si riscontrano piccoli fibromi sottomucosi peduncolati che possono così essere sottoposti a resezione. La risonanza magnetica, infine, permette efficacemente di effettuare una completa mappa di lesioni tumorali multiple dell'utero in preparazione all'intervento chirurgico. Isterosonografia e isteroscopia rappresentano tuttavia metodiche diagnostiche più invasive rispetto alla semplice in-

indagine ecografica, la quale presenta anche il vantaggio di essere molto meno costosa rispetto alla risonanza magnetica, che non può quindi essere usata quale indagine di routine (Griffin, 2005).

Management

Posto che il numero di opzioni terapeutiche a nostra disposizione è aumentato, il percorso terapeutico da proporre alle pazienti con leiomioma dovrebbe essere attentamente valutato caso per caso e scelto soprattutto in base all'assenza o alla presenza di sintomi, al numero e alla velocità di crescita dei fibromi, all'età della donna ed al suo desiderio di procreare e preservare la fertilità. Una volta accertata la diagnosi, nel caso di pazienti asintomatiche il medico dovrebbe rassicurarle sulla loro condizione e sulla benignità del tumore, che finché asintomatico non necessita di alcun trattamento ma solo di controlli clinici ed ecografici periodici. Ciò in quanto la probabilità di trasformazione in leiomiosarcoma è molto bassa (0,23%) (Schwartz, 2006) ed in quanto esiste la possibilità di regressione della neoplasia e dei suoi disturbi dopo la menopausa (Hema, 2008).

Quando compare una sintomatologia correlata al mioma, è opportuno considerare l'inizio di una terapia, che può essere essenzialmente di tipo medico o chirurgico (Van Voorhis, 2009). Lo scopo dei trattamenti di tipo conservativo, non risolutivi della condizione in modo permanente, è quello di alleviare i sintomi e migliorare la qualità della vita della paziente senza sottoporla ad un intervento chirurgico ritenuto spesso mutilante per la stessa. Dato che la crescita dei fibromi sembra stimolata da estrogeni e progesterone, si è pensato di utilizzare farmaci che modulino l'azione di tali ormoni. L'attività antiprogesterinica del mifepristone sembra essere responsabile di una riduzione delle dimensioni dei fibromi e dei sintomi a questi correlati, tuttavia è stata evidenziata l'insorgenza di iperplasia endometriale semplice, quindi sono necessari altri studi per attestare la sicurezza ed efficacia a lungo termine di basse dosi dello steroide (Steinauer, 2004). Gli agonisti del GnRH producono nelle pazienti uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo simile a quello presente in menopausa. Questi agenti determinano infatti l'insorgenza di amenorrea, la rapida riduzione delle dimensioni e dei sintomi del fibroma. Tali benefici sono però accompagnati dagli effetti collaterali dovuti all'ipoestrogenismo ottenuto e per tale motivo ne è consigliato l'uso solo per 3-6 mesi nel periodo preoperatorio oppure nelle pazienti in epoca perimenopausale che presentano tumori di dimensioni non troppo grandi, che desiderano conservare l'utero e nelle quali la terapia sarà continuata per poco tempo in attesa del-

la menopausa (Rackow, 2006). L'utilizzo degli agonisti del GnRH nei casi di infertilità è messo in discussione dal fatto che l'ovulazione durante il trattamento viene generalmente impedita ed inoltre, alla sospensione della terapia, il fibroma torna alle sue dimensioni originarie in pochi mesi (Manyonda, 2004). In uno studio osservazionale è stata dimostrata l'efficacia di un dispositivo intrauterino rilasciante levonorgestrel (LNG-IUD) nel trattamento della menorragia correlata a fibromi (Mercurio, 2003). Il raloxifene (SERM) ha mostrato di poter diminuire le dimensioni dei fibromi in donne in postmenopausa, ma di non essere abbastanza efficace in pazienti in premenopausa (Wu, 2007).

La terapia chirurgica è indicata nei casi in cui i trattamenti di tipo conservativo non abbiano successo, nei casi di persistente sanguinamento uterino anomalo o di sintomatologia correlata alla crescita del fibroma, nei casi di sospetto di trasformazione maligna del tumore, di mancato desiderio di conservare la fertilità o di richiesta di un trattamento definitivo. La miomectomia è un intervento chirurgico eseguito tradizionalmente per via laparotomica che consiste nella sola rimozione dei fibromi permettendo così di conservare l'utero. Questo rappresenta l'intervento di scelta nelle pazienti che presentano fibromi multipli o tumori profondamente indovati nella parete uterina. Esso porta alla risoluzione della menorragia e dei sintomi da compressione pelvica nell'81% delle pazienti e consente alle stesse la possibilità di rimanere fertili (Evans, 2007). Rispetto all'isterectomia, la miomectomia si associa ad un maggior numero di trasfusioni di sangue e ad una maggior percentuale di morbilità febbrile post-operatoria (Sanfilippo, 2003). La miomectomia eseguita per via laparoscopica è una procedura meno invasiva particolarmente utile nei casi di fibromi peduncolati, sottosierosi e intramurali, che, rispetto alla laparotomia, comporta una minore perdita di sangue, una ridotta formazione di aderenze, meno dolore post-operatorio e dei tempi di degenza più brevi. Con l'esecuzione della miomectomia esiste però il rischio di recidiva e di rottura dell'utero durante una gravidanza successiva se la parete uterina non viene riparata appropriatamente (Hurst, 2005). I nodi miomatosi sottomucosi di piccole dimensioni (<5 cm di diametro) possono essere asportati per via isteroscopica evitando così la laparotomia. La procedura può essere ripetuta più volte fino alla completa resezione della massa. L'intervento può inoltre essere facilitato dall'uso preoperatorio di analoghi del GnRH, che permette di ridurre le dimensioni della neoplasia (ACOG, 2001). La miomectomia isteroscopica si associa ad una percentuale di gravidanze del 73% circa in pazienti con infertilità (Phillips, 1995).

L'isterectomia, laparotomica o laparoscopica, asporta l'utero assieme ai leiomiomi e rappresenta l'in-

tervento più frequentemente eseguito nelle pazienti sintomatiche in epoca perimenopausale che non desiderano più avere figli. Il 30% circa di tutte le isterectomie effettuate ogni anno sono dovute alla presenza di fibromi, più spesso multipli o di grandi dimensioni (Myers, 2002). La procedura consente di eliminare le meno-metrorragie, i sintomi da compressione ed il rischio di recidive, ma è associata ad un tasso di mortalità dello 0.2% e di morbilità del 3-14% (alterazioni nella sfera sessuale, depressione, sintomi correlati alla menopausa chirurgica) (Kjerulff, 2000). L'isterectomia eseguita per via vaginale sembra essere associata ad un minor tasso di morbilità rispetto all'intervento condotto per via laparotomica, ma nelle pazienti con utero di peso >500 g sono state registrate varie complicazioni. Con il miglioramento della tecnica laparoscopica e con l'uso di agonisti del GnRH per diminuire le dimensioni del tumore sarà possibile eseguire più frequentemente isterectomie per via laparoscopica, offrendo alle pazienti il vantaggio di un intervento chirurgico meno invasivo (Al-fozan, 2003).

I fibromi possono anche essere sottoposti a miolisi per via laparoscopica o isteroscopica, tecnica in cui elettrodi bipolari o l'Nd-YAG laser convogliano energia direttamente a livello del tumore ottenendone la coagulazione e l'interruzione dell'apporto vascolare. La terapia combinata miolisi-ablazione endometriale può ridurre la necessità di trattamenti ripetuti in pazienti con sanguinamento persistente (Goldfarb, 2000). È stata osservata una riduzione media del volume del fibroma del 41%. Lo svantaggio di questa procedura è la possibile formazione di aderenze che possono condurre le pazienti ad una condizione di infertilità e di dolore pelvico (Nisolle, 1992).

L'embolizzazione dell'arteria uterina (UFE) è una nuova tecnica non chirurgica rivolta a quelle pazienti sintomatiche che desiderano conservare l'utero ed evitare un intervento chirurgico. La procedura viene condotta in sedazione utilizzando la vena femorale per introdurre un microcatetere che viene fatto arrivare fino all'arteria uterina portandovi agenti occludenti. I risultati a breve termine del trattamento sono incoraggianti: bassa incidenza di effetti avversi e complicazioni nei primi 30 giorni dopo la procedura, cessazione delle menorragie, miglioramento dei sintomi e riduzione delle dimensioni del tumore. Sono tuttavia necessari altri studi per ottenere informazioni circa gli esiti a lungo termine: possibilità di gravidanze successive, insorgenza di menopausa iatrogena dovuta alla compromissione della circolazione collaterale utero-ovarica che supporta l'irrorazione delle ovaie (Worthington-Kirsch, 2005).

Recentemente è stata introdotta un'ulteriore tecnica non chirurgica che prevede la coagulazione laparoscopica bipolare dell'arteria uterina in alternativa alla

UFE. Dato che così non si interrompe la circolazione collaterale utero-ovarica, è improbabile che il trattamento si associ ad insufficienza ovarica prematura o a diminuzione della funzione ovarica. In uno studio, su un totale di 87 pazienti sottoposte alla procedura, la riduzione media del volume del tumore e dell'utero sono state del 76% e del 46%, rispettivamente. In 3 donne di 46, 48 e 53 anni, rispettivamente, i livelli di FSH post-operatori sono stati >30 mIU/ml. Due delle pazienti sono riuscite a concepire dopo la procedura (Liu, 2001). Anche in questo caso però si rendono necessari ulteriori studi a lungo termine.

Conclusioni

I leiomiomi sono comuni tumori benigni dell'ute-

ro ben identificabili ecograficamente e spesso asintomatici, ma in alcuni casi possono dare una sintomatologia significativa. L'approccio terapeutico in questi casi può essere di vario tipo a seconda degli effetti che si vogliono produrre sulle pazienti e sulla loro fertilità. La terapia può essere infatti di tipo conservativo e prevede in tal caso l'uso di farmaci modulanti l'azione ormonale (mifepristone, raloxifene, analoghi del GnRH) o di tecniche che consentano di mantenere l'utero (embolizzazione o coagulazione dell'arteria uterina, miolisi, miomectomia) oppure di risolvere definitivamente il problema asportando l'utero (isterectomia). La scelta della procedura da effettuare dovrebbe essere fatta esponendo con chiarezza alle pazienti i vantaggi e gli svantaggi di ciascun trattamento, così come emerge dai protocolli terapeutici riscontrabili nella letteratura più recente.

Bibliografia

- AL-FOZAN H, TULANDI T. *Hysterectomy for uterine fibroid*, in: T. Tulandi (Ed.), *Uterine Fibroids. Embolization and other treatment*, Cambridge Univ. Press, London, 2003, pp. 74–79.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. *Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas*. Number 16, May 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:285-93.
- BAJEKAL N, LI TC. *Fibroids, infertility and pregnancy wastage*. *Hum Reprod Update* 2000;6:614–620.
- BECKER E, LEV-TOAFF A, KAUFMAN E, HALPERN E, EDELWEISS M, KURTZ A. *The added value of transvaginal sonohysterography over transvaginal sonography alone in women with known or suspected leiomyomas*. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 237–47.
- BUKULMEZ O & DOODY KJ. *Clinical features of myomas*. *Obstet Gynaecol Clin N Am* 2006; 33: 69–84.
- DUEHOLM M, LUNDORF E, HANSEN E S, LEDERTOUG S, OLESEN F. *Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas*. *Am J Obstet Gynaecol* 2002; 186: 409–15.
- EVANS P, BRUNSELL S. *Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment*. *Am Fam Physician*. 2007 May 15;75(10):1503-8. Review.
- GOLDFARB HA. *Myoma coagulation (myolysis)*. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:421-30.
- GRIFFIN KW, ELLIS MR, WILDER L, DEARMOND L. *Clinical inquiries. What is the appropriate diagnostic evaluation of fibroids?* *J Fam Pract* 2005;54:458, 460, 462.
- GROSS KL & MORTON CC. *Genetics and the development of fibroids*. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:335–349.
- HEMA DIVAKAR. *Asymptomatic uterine fibroids*. *Best Practice & Research*. 2008 Vol.22, No. 4, 643-654.
- HURST BS, MATTHEWS ML, MARSHBURN PB. *Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas*. 2005 *Fertil Steril* 83:1–23.
- KJERULFF KH, LANGENBERG P, SEIDMAN JD, STOLLEY PD, GUZINSKI GM. *Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis*. 1996 *J Reprod Med* 41:483–490.
- KJERULFF KH, RHODES JC, LANGENBERG PW, HARVEY LA. *Patient satisfaction with results of hysterectomy*. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1440-7.
- LIU W.M., et al. *Laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessels: a new method for treating symptomatic fibroid*. *Fertil. Steril.* 75 (2001) 417–422.
- LUMSDEN MA & WALLACE EM. *Clinical presentation of uterine fibroids*. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 177–195.
- MANYONDA I, SINTHAMONEY E, BELLI AM. *Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids*. *BJOG* 2004;111:95–102.
- MARINO JL, ESKENAZI B, WARNER M et al. *Uterine leiomyomata and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study*. *Hum Reprod* 2004; 19: 2350–2355.
- MERCORIO F, DE SIMONE R, DI SPIEZIO S, CERROTA G, BIFULCO G et al. *The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia*. *Contraception* 2003; 67: 277–80.
- MYERS ER, BARBER MD, GUSTILO-ASHBY T, COUCHMAN G, MATCHER DB, MCCRORY DC. *Management of leiomyomata: what do we really know?* *Obstet Gynecol* 2002;100:8-17.
- NISOLLE M., et al. *Laparoscopic myolysis with the Nd:YAG laser*. *J. Gynecol. Surg.* 37 (1992) 636–638.
- OKOLO S. *Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Aug;22(4):571-88. Epub 2008 Jun 4. Review.
- OLUFOWOBI O, SHARIF K, PAPAIONNOU S et al. *Are the anticipated benefits of myomectomy achieved in women of reproductive age? A five year review of the results at a tertiary hospital*. *J Obstet Gynecol* 2004; 24: 434–440.
- PARKER WH. *Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas*. *Fertil Steril* 2007; 87: 725–736.
- PHILLIPS DR., et al. *Transcervical electrosurgical resection of submucous leiomyomas for chronic menorrhagia*. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2 (1995) 147–153.
- QIDWAI GI, CAUGHEY AB & JACOBY AF. *Obstetric out-*

- come in women with sonographically detected uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 376–382.
27. RACKOW BW, ARICI A. *Options for medical treatment of myomas*. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:97-113.
 28. SANFILIPPO J., HAGGERTY M. *Abdominal myomectomy*, in: T. Tulandi (Ed.), *Uterine Fibroids. Embolization and other treatment*, Cambridge Univ. Press, London, 2003, pp. 31– 40.
 29. SCHWARTZ PE, KELLY MG. *Malignant transformation of myomas: myth or reality?* *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:183-98, xii.
 30. SCHWARTZ SM, MARSHALL LM, BAIRD DD. *Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata*. *Environ Health Perspect*. 2000;108(suppl 5):821-827.
 31. SOMIGLIANA E, VERCELLINI P, DAGUATI R, PASIN R, DE GIORGI O, CROSIGNANI PG. *Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence*. *Hum Reprod Update* 2007; 13(5):465-76.
 32. STEINAUER J, PRITTS EA, JACKSON R, JACOBY AF. *Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata*. *Obstet Gynecol* 2004;103:1331-6.
 33. STOVALL DW. *Clinical symptomatology of uterine leiomyomas*. *Clin Obstet Gynaecol* 2001; 44: 364–371.
 34. SUMITANI H, SHOZU M, SEGAWA T, et al. *In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/ paracrine mechanism*. *Endocrinology*. 2000;141(10):3852-3861.
 35. VAN VOORHIS B. *A 41-year-old woman with menorrhagia, anemia, and fibroids: review of treatment of uterine fibroids*. *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):82-93.
 36. VITIELLO D, MCCARTHY S. *Diagnostic imaging of myomas*. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:85–95.
 37. WALLACH EE & VLAHOS NF. *Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management*. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 393–406.
 38. WEGIENKA G, BAIRD DD, HERTZ-PICCIOTTO I et al. *Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata*. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 431–437.
 39. WORTHINGTON-KIRSCH R, SPIES JB, MYERS ER, MULGUND J, MAURO M, PRON G, et al. *The Fibroid Registry for outcomes data (FIBROID) for uterine embolization: short-term outcomes* [Published correction appears in *Obstet Gynecol* 2005;106:869]. *Obstet Gynecol* 2005;106:52-9.
 40. WU T, CHEN X, XIE L. *Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005287.