

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA I
GINECOLOGIA

CORRELACIÓN ENTRE ECOGRAFÍA DOPPLER
TRIDIMENSIONAL Y FACTORES DE NEOANGÍOGENESIS
TUMORAL EN LOS MIOMAS UTERINOS.

CELIA MARCOS LAPERA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2010

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 19 d'octubre de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Lorenzo Abad Martínez
- Dr. Manuel Escudero Fernández
- Dr. Juan José Parrilla Paricio
- Dr. Miguel Dolz Arroyo
- Dr. Antonio Cano Sánchez

Va ser dirigida per:

Dr. Fernando Bonilla Musoles

Dr. Francisco Raga Baixauli

©Copyright: Servei de Publicacions
Celia Marcos Lopera

Dipòsit legal: V-1050-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7786-4

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

Universitat de València

**Facultat de Medicina i Odontologia
Departamento de Pediatría, Obstetricia y
Ginecología**



**CORRELACIÓN ENTRE LA ECOGRAFÍA DOPPLER
TRIDIMENSIONAL Y LOS FACTORES DE NEO
ANGIOGÉNESIS TUMORAL EN LOS MIOMAS
UTERINOS**

TESIS DOCTORAL

presentada por

Dña. Celia Marcos

para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

Dirigida por:

Prof. F. Bonilla-Musoles

Prof. F. Raga Baixauli

Valencia 2009

I. INTRODUCCIÓN	9
I.1. Miomas uterinos	11
I.2. Síntomas	27
I.3. Historia natural de los miomas	30
I.4. Diagnóstico	32
I.5. Miomas y fertilidad	36
I.6. Miomas y embarazo	38
I.7. Sarcoma uterino	44
II. HIPÓTEISIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	47
II.1. Hipótesis de trabajo	48
II.2. Objetivos	49

III. MATERIAL Y MÉTODO	51
III.1. Criterios de inclusión	52
III.2. Criterios de exclusión	53
III.3. Aparataje	53
III.4. Método	61
III.4.1. Valoración ecográfica 2D/3D	68
III.4.2. Método semicuantitativo : IHQ	71
III.4.3. Análisis estadístico	78
IV. RESULTADOS	79

V. DISCUSIÓN	85
V.1. Marcadores de vascularización	89
V.2. Ecografía para evaluar vascularización	93
V.3. Consideraciones en el manejo de los miomas Uterinos	94
V.4. Vascularización de los miomas	99
VI. CONCLUSIONES	106
VII. BIBLIOGRAFÍA	108

**CORRELACIÓN ENTRE LA ECOGRAFÍA DOPPLER
TRIDIMENSIONAL Y LOS FACTORES DE NEO
ANGIOGÉNESIS TUMORAL EN LOS MIOMAS
UTERINOS**

Proyecto de Tesis Doctoral que presenta

Celia Marcos Lopera

Para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

Área de Obstetricia y Ginecología

Departamento P.O.G.

Facultad de Medicina de Valencia

España

Prof. Dr. D. Fernando Maria Bonilla - Musoles

Catedrático de Obstetricia y Ginecología y Jefe de Departamento del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario. Valencia

CERTIFICO QUE:

El trabajo de tesis doctoral titulado "Correlación entre la ecografía Doppler Tridimensional y los factores de neoangiogénesis tumoral en los miomas uterinos", ha sido realizado íntegramente y bajo mi dirección compartida con el Prof. F. Raga Baixauli, por Dña. Celia Marcos, para ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para optar al grado de doctor.

Valencia Noviembre del 2008

FDO. Prof. F. Bonilla-Musoles

Dr. D. Francisco Raga Baixauli

Profesor asociado, Doctor en Medicina y Médico Adjunto del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario de Valencia

CERTIFICO QUE:

El trabajo de tesis doctoral titulado " Correlación entre la ecografía Doppler Tridimensional y los factores de neoangiogénesis tumoral en los miomas uterinos ", ha sido realizado íntegramente y bajo mi dirección compartida con el Prof. Dr. D. Fernando M^a. Bonilla-Musoles por Dña Celia Marcos para ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para optar al grado de doctor.

Valencia Noviembre del 2008

FDO. Prof. F. Raga Baixauli

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis Doctoral no se hubiera podido realizar sin la posibilidad de disponer de los aparatos de alta tecnología utilizados gracias a la aportación personal de uno de los directores, el Profesor Fernando Bonilla-Musoles, que con su gran conocimiento en ultrasonografía ha hecho posible que hoy esté leyendo mi Tesis.

Al Profesor Francisco Raga Baixáuli le quiero agradecer su gran apoyo, su importante conocimiento sobre el tema, su disponibilidad, su continua supervisión y el interés, el optimismo y el ánimo que me ha transmitido durante la realización de la Tesis.

Ha sido imprescindible la ayuda del Dr. Luís Alfaro, al que agradezco su disponibilidad y el impecable estudio realizado.

Al Dr. Abad, Dr. Dolz y Dr. Martín les agradezco su inestimable ayuda y amistad.

Sin la ayuda de mis compañeros de trabajo (auxiliares, instrumentistas, matronas, residentes y adjuntos) tampoco hubiera sido posible.

Agradecer a mis padres, hermanos y amigos su apoyo incondicional.

Sin el cariño y el apoyo de Carlos no hubiera llegado hasta aquí.

I. INTRODUCCIÓN

Hace 25 años, *Fertility and Sterility* publicó (1) una revisión de miomas uterinos. En esos momentos, eran pocos los conocimientos que se tenían sobre su biología. Actualmente aún existen incógnitas, pero sí es sabido la existencia de factores genéticos responsables de su formación y de proteínas que estimulan su crecimiento. Estudios epidemiológicos descubrieron factores de riesgo para su desarrollo. Hay evidencias sobre los efectos de los miomas en la fertilidad y en el embarazo.

A pesar de la prevalencia, las investigaciones sobre miomas no se puede comparar con otras enfermedades benignas. Las novedades sobre el tratamiento han llegado muy lentas debido a que son benignos, muchos asintomáticos, y casi siempre sólo causan morbilidad.

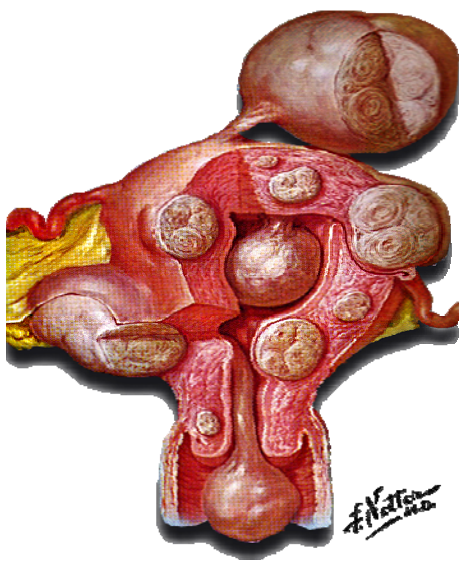


Fig. 1 : Útero polimiomatoso.

I.1. MIOMAS UTERINOS

I.1.1. Descripción :

Los miomas son tumores monoclonales benignos de las células del músculo liso del miometrio.

Están compuestos por matriz extracelular que contiene colágeno, fibronectina y proteoglicanos.

El colágeno tipo I y tipo III es abundante, pero sus fibras son anormales y desordenadas, tanto como el colágeno encontrado en las formaciones de queloides (3-5).

I.1.2. Incidencia :

Los miomas son muy frecuentes. En una serie de 100 mujeres a las que se les practicó histerectomía, se encontraron en un 77%, incluyendo algunos tan pequeños como 2mm (6).

Los miomas fueron encontrados no menos frecuentemente en mujeres a las que se les realizó la histerectomía por otra indicación, aunque fueron más pequeños y en menor número.

La mayoría de técnicas de imagen tienen una falta de resolución por debajo de 1cm por lo que se subestima la incidencia real, aunque los miomas pequeños no suelen producir sintomatología.

En las mujeres premenopáusicas histerectomizadas hubo un promedio de 7,6 miomas; y en las mujeres postmenopáusicas un promedio de 4,2 miomas (6).

En un muestreo randomizado de mujeres entre 35 y 49 años a las que se les realizó examen ecográfico, se encontró que en mujeres de 35 años afro-americanas, había una incidencia de miomas del 60%; y la incidencia aumentaba al 80% en mujeres de 50 años. En las caucásicas presentaban una incidencia del 40% a los 35 años y del 70% a los 50 años.

Representan pues un grave asunto de cuidado sanitario. Fueron la primera indicación de cirugía en 199.000 histerectomías y 30.000 miomectomías en Estados Unidos en 1997 (8).

El coste quirúrgico por miomas fue de 2,1 billones de dolares en Estados Unidos en 1997 (9).

I.1.3. Etiología :

Aunque las causas exactas de los miomas son desconocidas, se han descrito factores hormonales, genéticos, de crecimiento y de biología molecular involucrados en su crecimiento (10).

Estos factores posiblemente son responsables de la iniciación de los cambios genéticos adquiridos encontrados, incluyendo las anormalidades en el miometrio, elevación congénita de los receptores de estrógenos en el miometrio, cambios hormonales, ó una respuesta al daño isquémico.

Una vez ya establecidos, esos cambios genéticos influyen en los promotores (hormonas) y en los ejecutores (factores de crecimiento).

I.1.4. Genética de los miomas :

Los miomas son monoclonales, y entre un 40% y 50% tienen anomalías cromosómicas (11).

Frecuentemente son encontrados anormalidades incluyendo traslocaciones entre los cromosomas 12 y 14, deleciones del cromosoma 7, y trisomia del cromosoma 12 (12). La mayoría de los miomas grandes presentan anormalidades cromosómicas. Un 60% presentan mutaciones indetectables.

Más de 100 genes han sido encontrados como reguladores positivos o reguladores negativos en las células de los miomas, incluyendo los genes asociados a los esteroides sexuales; receptor estrogénico alfa, receptor estrogénico beta, receptor de progesterona A, receptor de progesterona B, receptores de los factores de crecimiento, receptor de prolactina; los genes de la matriz extracelular y genes del colágeno (13). Muchos de estos genes actúan regulando el crecimiento, la diferenciación, la proliferación y la mitogénesis.

I.1.5. Genética del sarcoma uterino :

Las diferencias genéticas entre los miomas y los sarcomas indican que tienen un origen diferente, y que los sarcomas no proceden de una malignización de los miomas (2).

Aunque los miomas son tumores proliferativos, permanecen diferenciados y tienen organización cromosómica similar a otras patologías benignas.

Por el contrario, los sarcomas son indiferenciados y una organización cromosómica compleja y cariotipo aneuploide.

Un análisis de 146 genes en sarcomas han mostrado que la mayoría son reguladores negativos, pero en los miomas y en el miometrio no.

Comparando la hibridación genómica, no se encontró ninguna anomalía específica compartida entre miomas y sarcomas (14).

I.1.6. Hormonas :

Ambos, estrógenos y progesterona parecen promover el desarrollo de los miomas.

Los miomas raramente se observan antes de la pubertad, son más prevalentes durante los años reproductivos, y regresan tras la menopausia.

Hay factores que alargan su vida como la exposición a los Estrógenos. La obesidad y la menarquia temprana, aumenta la incidencia. La escasa exposición a estrógenos junto con el ejercicio y la multiparidad son protectores (15).

Aunque los niveles estrogénicos en sangre y de progesterona son similares en mujeres con y sin miomas detectables clínicamente, los niveles de estradiol en mujeres con miomas son mayores que en el miometrio normal.

La producción nueva de estrógenos en el tejido miomatoso es sugestivo de un aumento de los niveles de aromataasa, enzima que convierte los andrógenos en estrógenos.

Un nivel bajo de enzimas que convierten el estradiol en estrona ha sido encontrado en las células del mioma y puede promover la acumulación de estradiol en las células, conduciendo a una regulación positiva de receptores de estrógeno y progesterona, hiperrespuesta a estrógenos y crecimiento del mioma. Según esta idea, los miomas muestran un mayor índice proliferativo que el miometrio normal durante el ciclo menstrual.

Evidencias bioquímicas, clínicas y farmacológicas confirman que la progesterona es importante en la patogénesis de los miomas. Los miomas tienen aumentados las concentraciones de receptores de progesterona A y B en comparación con el miometrio normal (16, 17).

El mayor recuento de mitosis fue encontrado durante la fase secretora, en el pico de la producción de progesterona, y el recuento mitótico fue mayor en mujeres en tratamiento con acetato de medroxiprogesterona que en los casos control (5,18).

La GnRH disminuye la talla de los miomas, pero la progesterona junto con la Gn RH evita un decrecimiento en la talla.

Un estudio encontró que el uso de anticonceptivo de progesterona sólo inyectable era inversamente asociado con el riesgo de tener miomas (19).

Mifepristona, un modulador del receptor de la progesterona, disminuye la talla del mioma (20).

I.1.7. Factores de crecimiento :

Los factores de crecimiento, protéicos ó polipéptidos son producidos localmente por las células del músculo liso y fibroblastos, y controlan la proliferación de las células y parecen

estimular el crecimiento del mioma, primeramente mediante el incremento de la matriz extracelular.

Se han identificado algunos de estos factores como el TGF-beta, bFGF, EGF, PDGF, VEGF, IGF y la prolactina (10).

Los factores de crecimiento afectan de varias formas a las células, y su respuesta a la combinación de los varios factores de crecimiento puede ser diferente a la respuesta a un factor individual.

Muchos de estos factores están sobre expresados en los miomas e incrementan la proliferación del músculo liso (TGF-beta, bFGF), incrementa la síntesis de DNA (EGF, PDGF), estimula la síntesis de matriz extracelular (TGF-beta), promueve la mitogénesis (TGF-beta, EGF, IGF, prolactina), ó promueve la angiogénesis (bFGF, VEGF) (10). Otros factores de crecimiento de miomas serán descubiertos y habrá que averiguar cuales de ellos juegan un papel más importante.

I.1.8. Factores de riesgo :

En la literatura se describen factores de riesgo que predisponen al desarrollo, pero deben de ser interpretados con cautela. Los análisis están limitados por la escasez de estudios válidos, las poblaciones estudiadas (sobretudo en mujeres caucásicas), y los resultados conflictivos, sugieren que hay otros factores no examinados que pueden estar implicados.

“La alta prevalencia de formación de miomas, y la posible detección predispone como una consecuencia del incremento médico de vigilancia de los síntomas de las mujeres. La fiabilidad de los diagnósticos registrados podrían ser cuestionados; el desarrollo de miomas puede estar precedido de la exposición a factores de riesgo pero podrían no ser reconocidos hasta después de acudir a un control de salud. Prospectivamente, estudios longitudinales intentan una mejor caracterización de los factores que influyen en el desarrollo de los miomas uterinos”.

Edad :

La mayoría de mujeres son diagnosticadas de miomas durante la década de los 40 años; sin embargo, no está claro si es debido a un aumento en su formación ó aumentan el crecimiento secundario a los cambios hormonales producidos en esta época.

Otro factor que puede distorsionar la incidencia real es la buena voluntad del médico que recomienda, y la mujer acepta, histerectomía sólo después de tener los deseos genésicos cubiertos.

Factores hormonales endógenos :

La menarquia precoz (<10 años) aumenta (RR 1,24) y la menarquia tardía (>16 años) disminuye (RR 0,68) el riesgo (21). Son más pequeños y menos numerosos en los úteros de histerectomías de mujeres postmenopausicas cuando los niveles endógenos de estrógenos son bajos; la talla celular es significativamente más pequeñas en mujeres postmenopausicas (6,22).

Historia familiar :

Los familiares de primer grado de las mujeres con miomas tienen 2,5 veces más riesgo de desarrollar miomas (23,24). Las mujeres con 2 familiares de primer grado con miomas presentan una mayor expresión del VEGF-alfa (factor de crecimiento del mioma) que las mujeres que tienen miomas pero no historia familiar (25). Los gemelos monozigóticos son hospitalizados para el tratamiento de los miomas más frecuentemente que los gemelos dizigóticos, pero estos hallazgos pueden ser el resultado de informes con predisposición a ello (26).

Étnia :

Un gran estudio de mujeres examinadas para detectar la presencia de miomas mediante la anamnesis y ecografía, encontró que las mujeres afro-americanas tenían un 2,9 veces más riesgo que las mujeres caucásicas, y este riesgo no fue relacionado con otros factores de riesgo conocidos. Las mujeres afro-americanas también presentan los miomas en una edad más temprana, y en mayor número, mayor tamaño y son más sintomáticos (27,28).

Aun no está claro si esas diferencias son genéticas, debido a las diferencias entre los niveles de estrógenos circulantes, metabolismo estrogénico, la dieta ó factores medio ambientales. Sin embargo, un reciente estudio encontró el genotipo Val/Val de una enzima esencial en el metabolismo de los estrógenos, catecol-O-metiltransferasa (COMT), en el 47% de las mujeres afro-americanas y sólo en el 19% de las mujeres blancas. Las mujeres con ese genotipo están más predispuestas a desarrollarlos, lo que explica la alta prevalencia en las mujeres afro-americanas (29). Es también interesante que los miomas y los queloides, son más comunes en las mujeres afro-americanas, que tienen características genéticas similares.

Peso :

Un estudio prospectivo encontró que el riesgo de miomas aumenta un 21% con cada incremento de 10Kg de peso y con el aumento del índice de masa corporal (30). Resultados similares se encontraron en mujeres con más del 30% de obesidad (31). La obesidad aumenta la conversión adrenal de andrógenos a estrona y disminuye las hormonas sexuales. El resultado es un aumento del estrógeno biológicamente disponible, que podría explicar el aumento de la prevalencia de miomas ó su crecimiento.

Dieta :

Pocos estudios han examinado la asociación entre la dieta y la presencia o crecimiento de miomas. Un estudio encontró que el cordero, otras carnes rojas, y el jamón aumenta la incidencia, pero los vegetales la disminuyen. Estos hallazgos son difíciles de interpretar porque el estudio no mide las calorías (32). No está claro si las vitaminas, fibra, o fitoestrógenos son responsables de los efectos observados.

Ejercicio :

En las escuelas de atletas se observó un 40% menos de prevalencia de miomas comparado con los no atletas. No está claro si esta diferencia es debida al ejercicio ó a la baja conversión de andrógenos en estrógenos debido a la delgada masa corporal (33).

Contraceptivos orales :

No hay una relación definitiva entre los contraceptivos orales y la presencia ó el crecimiento de los miomas. Un estudio encontró un aumento del riesgo con anticonceptivos orales (34), pero un estudio posterior no encontró aumento del riesgo con el uso o la duración del uso (35). Aunque otros estudios encontraron una disminución del riesgo, las mujeres con miomas conocidos pueden utilizar anticonceptivos orales (21,30,36).

Terapia hormonal sustitutiva :

Para la mayoría de las mujeres postmenopausicas con miomas, la terapia hormonal no estimula su crecimiento. Si el útero crece, está relacionado con mayor dosis de progesterona que de estrógenos. Mujeres postmenopáusicas con miomas fueron tratadas con 2mg de estradiol oral diariamente y randomizado con 2,5 ó 5,0mg de acetato de medroxiprogesterona (MPA) por día. Los miomas fueron medidos con ecografía antes y un año después del tratamiento (37). El 77% de mujeres que tomaron 2,5mg de MPA no hubieron cambios ó disminuyó el diámetro de los miomas, y el 23% sufrieron un pequeño aumento. Sin embargo, el 50% de mujeres que tomaron 5mg de MPA tuvieron un aumento de la talla del mioma (3,2cm).

Mujeres postmenopáusicas con miomas tratadas con 0,05mg de estradiol transdérmico diario fueron randomizadas con baja dosis de MPA 2,5mg diarios ó placebo (38). Después de 1 año, el 74% de las mujeres que tomaron MPA no experimentaron cambios ó disminuyó la talla, y un 26% experimentaron un pequeño aumento en la talla uterina. Cambios similares fueron encontrados en las mujeres que usaron estradiol transdérmico sólo.

Las mujeres postmenopáusicas con miomas que fueron tratadas con 0,625mg de estrógenos equinos conjugados (CEE) y 5mg de MPA fueron comparados durante 3 años con un grupo similar de mujeres que no tomaron terapia hormonal (39). Aunque unas pocas mujeres con tratamiento y del grupo control presentaron un pequeño aumento (1,5cm³) del volumen del mioma después del primer y segundo año, al final del tercer año sólo 3 de 34 (8%) tratadas y 1 de 34 (3%) no tratadas presentaron algún aumento del volumen por encima de la línea de base. Las mujeres postmenopáusicas con miomas conocidos, seguidos por ecografía, presentaron un promedio de 0,5cm de aumento del diámetro tras el uso de estrógenos transdérmicos y progesterona oral durante 12 meses. Las mujeres que tomaron estrógenos orales y progesterona no presentaron aumento en la talla de los miomas (40). Las mujeres postmenopáusicas tratadas durante 12 meses con raloxifeno, un modulador selectivo de receptores estrogénicos, presentaron una disminución de la talla del mioma. A altas dosis de raloxifeno, sin embargo, no hubo efectos en mujeres premenopáusicas (15).

Embarazo :

La multiparidad disminuye la incidencia y el número de miomas sintomáticos (41-43).

Los miomas comparten algunas características con el miometrio normal durante el embarazo, incluyendo el aumento de la producción de matriz extracelular y el aumento de la expresión de receptores para péptidos y hormonas esteroideas.

En el postparto el miometrio vuelve a su peso normal, flujo y talla celular por apoptosis y desdiferenciación (44). Este proceso de remodelación puede ser responsable de la involución de los miomas.

Otra teoría postulada es que la vascularización que abastece a los miomas regresa durante la involución del útero (45).

Los embarazos durante la vida reproductiva (de los 25 a los 29 años) proporcionan una gran protección contra el desarrollo de miomas. Embarazos tempranos durante la vida reproductiva, antes de los 25 años, pueden ocurrir antes de la formación de miomas, y embarazos después de los 30 años pueden ocurrir cuando los miomas son demasiado grandes para regresar (43).

Tabaquismo :

El tabaquismo puede reducir la incidencia de miomas. Un número de factores disminuye la biodisponibilidad de los estrógenos en el tejido; reduce la conversión de andrógenos a estrona secundario a la inhibición de la aromatasasa por la nicotina, aumentando la 2-hidroxilación de estradiol, ó estimulación de los niveles de globulina ligada a hormonas sexuales (46-48).

Un estudio epidemiológico de mujeres afro-americanas no encontraron un aumento del riesgo de miomas en fumadoras, y postularon una disminución en los estrógenos que podría ser contrarrestado por la proliferación celular estimulada por componentes del tabaco como dioxina (49,50).

Herida tisular :

Lesión celular ó inflamación es resultado de un agente medio-ambiental, una infección, o hipoxia ha sido propuesto como mecanismo de iniciación (51). Sin embargo, no aumenta la incidencia en mujeres que han tenido infecciones de transmisión sexual, un número elevado de parejas sexuales, edad temprana de la primera relación sexual : uso de dispositivo intrauterino.

El herpes simple I o II, el citomegalovirus, el virus Epstein-Barr, ó la chlamidia no ha sido encontrado en miomas.

I.2. SÍNTOMAS :

Aunque la presencia de miomas casi nunca está asociada con la mortalidad, pueden causar morbilidad y afectar la calidad de vida.

Sangrado anormal:

La asociación con un sangrado uterino anormal, principalmente menorragia, no está claramente establecido. La presencia de miomas no es necesario para presentar menorragia, así que otras posibles etiologías podrían ser consideradas, incluyendo coagulopatías como la enfermedad de von Willebrand (52).

En una población sin cuidado sanitario, una cohorte de mujeres fué evaluada por ecografía abdominal y vaginal, detectándose miomas en 73 (21,4%). Después del ajuste de covarianzas, la presencia de miomas no fué estadísticamente significativa en relación con la duración del ciclo menstrual ($p=40$) ó abundancia del flujo (odds ratio (OR) 1,3, intervalo de confianza (ci) 0,7-2,5). Ni el número, volumen, localización subserosa ó intramural, posición anterior ó posterior de los miomas fueron relacionados con las características del ciclo menstrual (53).

Un grupo randomizado de mujeres de entre 35 y 49 años fue evaluado siguiendo su patrón de sangrado y por ecografía abdominal y transvaginal, para determinar la presencia, talla y localización de miomas (54). De las 878 mujeres estudiadas, 564 (64%) tenían miomas, y 314 (36%) no. El 46% de las mujeres con miomas refirieron sangrado “a borbotones” durante la menstruación en comparación con un 28% sin miomas. El sangrado “a borbotones” y la duración del periodo fue relacionado con la talla (miomas grandes RR=1,9, CI 1,5-2,5), pero no con la presencia de submucosos o múltiples.

El mismo estudio encontró que las mujeres con miomas utilizaban 7,5 compresas ó tampones el día de mayor sangrado en comparación con 6,1 compresas ó tampones en las mujeres sin miomas. Mujeres con miomas grandes de 5cm presentaron un ligero aumento del sangrado y usaban 3 compresas ó tampones más el día de más sangrado en comparación con las mujeres con miomas más pequeños (54).

Algunas mujeres con miomas pueden presentar menorragias. Hay teorías de la posible causa incluyendo la ectasia venosa resultado del mecanismo de compresión de las venas por el mioma, ó alteración de la función, expresión o acumulación de factores de crecimiento vasoactivos producidos por los miomas (51, 55, 56). Una variedad de factores de crecimiento relacionados

con los miomas aumentan la proliferación ó el calibre vascular ó promueven la angiogénesis. El inicio de la terapia derivada de la biología molecular permitirá llegar a la angiogénesis.

Dolor :

Las mujeres con miomas presentan un leve aumento del dolor pélvico en comparación con mujeres sin. La ecografía transvaginal fue realizada en una población de cohortes de 635 no controladas con útero intacto para determinar la presencia de miomas uterinos. Síntomas concomitantes, dispareunia, dismenorrea ó dolor pélvico no cíclico fueron medidos a través de escalas visuales analógicas. De las 96 mujeres encontradas que tenían miomas presentaron sólo un leve incremento de la dispareunia (OR=2,6, CI 0,9-7,6), y no tuvieron mayor incidencia de dismenorrea moderada ó severa (OR=1,1, CI 0,59-2,6) que las mujeres sin. Ni el número ni el volumen fue relacionado con el dolor (57).

Síntomas urinarios :

Pocos estudios han examinado la relación entre los miomas y los síntomas urinarios. Catorce mujeres con miomas grandes y síntomas urinarios fueron tratadas con 6 inyecciones mensuales de agonistas de la GnRH con un resultado

de un 55% de reducción del volumen uterino. Siguiendo con el tratamiento, se encontró una disminución de la frecuencia urinaria, nocturna, y urgencia, pero no hubieron cambios en la incontinencia de urgencia ó de estrés valoradas por los síntomas ó estudios urodinámicos. No está claro que estos hallazgos estén relacionados con una disminución del volumen uterino u otros efectos del tratamiento con agonistas de la GnRH (58).

En un 35% se reduce el volumen uterino tras una embolización de arteria uterina, con frecuencia y de forma rápida, en un 53% de mujeres (n=306) se produce un crecimiento importante, en un 15% se produce un crecimiento moderado, y en un 18% un crecimiento escaso, y no se produce ningún cambio sólo en un 14%. Estos hallazgos sugieren que el aumento del volumen uterino asociado con miomas está relacionado con síntomas urinarios (59).

I.3. HISTORIA NATURAL DE LOS MIOMAS :

Sólo unos pocos estudios longitudinales sobre el crecimiento de los miomas han sido realizados.

Un estudio evalúa a 64 mujeres premenopáusicas asintomáticas mediante sonografía con infusión salina (edad media : 41) y 2,5 años más tarde (70). En 11 (16%) se detectaron miomas (diámetro medio de 19mm), y en 17 (27%) se detectaron miomas con evaluaciones más exhaustivas (diámetro medio : 27mm). El rango de crecimiento varió desde -0,9cm hasta +6,8cm. A nueve mujeres se les detectó nuevos miomas tras 2,5 años (60).

Un estudio reciente atendiendo al crecimiento, siguió a 120 mujeres con 4 exámenes con RMN durante 1 año. El programa analizador de imágenes evaluó 1076 volúmenes de miomas y se clasificaron como pequeños (<7cm³), medios (de 7 a 50 cm³), ó grandes (>50cm³). Fue interesante que 1 año más tarde todos los miomas habían aumentado. Los grandes y los medianos crecieron más que los pequeños, y los intramurales más que los submucosos. Las medidas de los rangos de crecimiento fueron similares en las diferentes razas y grupos étnicos (61). Continuaron investigando a estas mujeres para conseguir un mejor entendimiento de éste importante tejido.

Mioma de crecimiento rápido :

En mujeres premenopáusicas, un rápido crecimiento casi nunca indica la presencia de sarcoma uterino. Un estudio encontró un sarcoma de 371 (0,26%) mujeres operadas por un rápido crecimiento de los miomas. No se encontró ningún sarcoma en 198 mujeres que presentaron en 6 semanas aumento de la

talla del mioma (62). La asociación entre el crecimiento rápido y sarcoma no ha sido evidenciado.

I.4. DIAGNÓSTICO :

Examen pélvico :

De forma clínicamente significativa los miomas subserosos e intramurales pueden habitualmente ser diagnosticados mediante un examen pélvico por el hallazgo de un útero firme, con superficie irregular, agrandado (65, 66).

El tamaño uterino, detectado por el examen bimanual, se correlaciona bien con el peso de la patología examinada, excepto en mujeres muy obesas (índice de masa corporal >30) (65).

El examen ecográfico sistemático no es necesario cuando el diagnóstico está claro.

Sin embargo, los miomas submucosos requieren con frecuencia una sonografía con infusión de suero salino, histeroscopia ó RMN para un diagnóstico definitivo.

Imagen :

Es importante una adecuada selección de pacientes para tratamiento médico, procedimientos no invasivos, ó cirugía dependiendo del tamaño, número y localización. Las técnicas de imagen son útiles para confirmar el diagnóstico incluyendo la ecografía, histeroscopia, y RMN.

La ecografía transvaginal es realmente la técnica de imagen más útil y de menor coste, permitiéndonos diferenciar miomas de otras estructuras pélvicas.

En los miomas grandes, se puede obtener una mejor imagen combinando la ecografía abdominal y la vaginal.

La apariencia ecográfica del mioma puede ser no valorable, pero la mayoría de las veces son simétricos, bien definidos, hipocogénicos y es una masa heterogénea.

Sin embargo, las áreas de calcificación ó hemorragia suelen aparecer hiperecogénicas, y la degeneración quística puede parecer anecoica.

La ecografía puede ser inadecuada para determinar el número ó la posición exacta de los miomas, aunque la ecografía transvaginal es válida para úteros <375ml de volumen total ó tener 4 miomas ó menos (67).

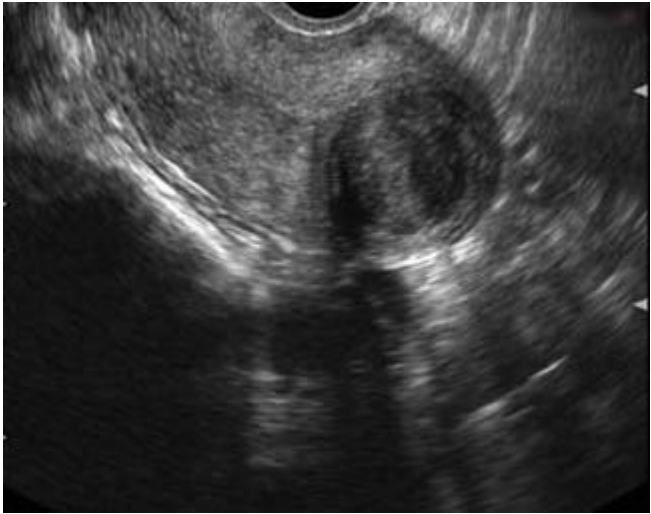


Fig. 2 Mioma intramural en ecografía 2D



Fig. 3 Mioma subseroso en ecografía 2D

La sonografía con infusión salina, utiliza suero salino dentro de la cavidad uterina que actúa como medio de contraste permitiendo definir mejor los miomas submucosos, pólipos, hiperplasia endometrial ó carcinoma.

RMN es un método excelente para evaluar la talla, posición y número de miomas uterinos y es el mejor modo de valorar la penetración del mioma submucoso en el miometrio (68). Las ventajas de la RMN incluye que no dependen los resultados del operador y la baja variabilidad interobserver en la interpretación de las imágenes de miomas submucosos, intramurales, y adenomiosis cuando se compara con la ecografía transvaginal, sonografía con infusión salina, e histeroscopia (67, 69).

La RMN puede diferenciar adenomiosis de miomas. En 22 mujeres con histerectomía programada, la RMN (sensibilidad 64%, especificidad 88%) fue superior a la ecografía transvaginal (sensibilidad 59%, especificidad 79%) para el diagnóstico de adenomiosis. La presencia de adenomiosis fue asociada con una zona de unión delgada de más de 15mm (ó 12mm en una zona de unión no uniforme). Una lesión focal, no bien delimitado, áreas de alta ó baja intensidad en el miometrio también está correlacionado con adenomiosis (70).

Ecografía transvaginal preoperatoria, sonografía con infusión salina, histeroscopia y RMN fueron realizadas a cada mujer programada para histerectomía. Los miomas submucosos fueron mejor identificados con RMN (100% sensibilidad, 91% especificidad).

La identificación de miomas fue igual con ecografía transvaginal (sensibilidad 83%, especificidad 90%) que con sonografía con infusión salina (sensibilidad 90%, especificidad 89%) y con histeroscopia (sensibilidad 82%, especificidad 87%) (68).

La RMN permite la evaluación de miomas submucosos, intramurales y subserosos y ayuda a definir cual es subsidiario de cirugía, y puede ayudar al cirujano a encontrar los miomas durante la cirugía (71).

I.5. MIOMAS Y FERTILIDAD :

La presencia de miomas submucosos disminuyen la fertilidad, y al quitarlos la aumentan. Ni los miomas intramurales ni los subserosos parecen afectarla, y al ser quitados no muestran un aumento en la fertilidad (73).

Desafortunadamente, en la literatura, los estudios sobre miomas y fertilidad están limitados por la falta de estudios prospectivos, randomizados, controlados que examinen esta importante cuestión. Existen estudios que fueron mayormente observacionales y han sido diseñados de forma diferente, y algunos han omitido información importante tal como los métodos de diagnóstico de miomas, los tipos de evaluación de la cavidad uterina, el tamaño y número de miomas, la edad de los pacientes y el tipo de tratamientos de esterilidad realizados. La mayoría de los estudios muestran una falta de rigor estadístico para realizar conclusiones válidas (68, 73).

Es importante realizar una correcta evaluación de la cavidad uterina para estudiar los miomas y la fertilidad. Si el componente submucoso de un mioma intramural no es apreciado, una disminución de la fertilidad será atribuida al mioma intramural y no al mioma submucoso. Como se dijo anteriormente, la histeroscopia y la sonografía con infusión salina son más efectivos para el diagnóstico de miomas submucosos que la ecografía transvaginal ó la

histerosalpingografía (68). Aunque la RMN es el mejor método, es caro y no se usa con frecuencia para esta exploración.

Para ayudar a aclarar la relación entre los miomas y la infertilidad, se realizó un meta-análisis (73). Once estudios, cada uno con sus defectos, fueron analizados. Los miomas submucosos con distorsión de la cavidad uterina parecían disminuir la fertilidad, la tasa de embarazo disminuye a 70% (RR 0,32, CI 0,13-0,70). En mujeres subsidiarias de FIV, la resección de miomas submucosos hace que recuperen la fertilidad, al mismo nivel que el grupo control que no tienen miomas ni son subsidiarias de FIV (RR 1,72, CI 1,13-2,58).

Ni la presencia de miomas intramurales ni subserosos disminuyen la fertilidad (intramural : RR 0,94, CI 0,73-1,20; subseroso : RR 1,1, CI 0,06-1,72). La extirpación de miomas intramurales ó subserosos por vía abdominal ó laparoscópica no aumentó la fertilidad.

Desafortunadamente, existen insuficientes datos para evaluar el impacto sobre las tasas de fertilidad de la talla y el número de miomas. Un meta-análisis que incluye estudios publicados después del 2001 llegó a las mismas conclusiones (E. A. Pritts, comunicación personal).

El riesgo de la miomectomía es ser una cirugía con anestesia, con riesgo de infección, adherencias postoperatorias, y un muy bajo riesgo de ruptura uterina.

Aumenta la probabilidad de finalizar en cesárea, y aumenta el tiempo de recuperación.

Sin embargo, hasta los miomas intramurales son mostrados como que disminuyen la fertilidad y la miomectomía aumenta las tasas de fertilidad, pero la cirugía debe ser utilizada como última opción.

Estudios randomizados son necesarios para aclarar esta importante cuestión.

I.6. MIOMAS Y EMBARAZO

Incidencias de los miomas durante el embarazo :

Durante el embarazo, la incidencia de los miomas diagnosticados por ecografía es baja (74). De las 12.600 mujeres atendidas en la clínica prenatal, en la ecografía rutinaria del segundo trimestre se identificaron miomas en 183 mujeres (media de edad : 33 años), una incidencia del 1,5%. Sólo en el 30% de las 183 mujeres se sospechó la presencia de miomas durante la exploración pélvica (75). En la exploración clínica se detectó el 42% de los miomas de más de 5cm durante la gestación, pero sólo el 12,5% de los menores de 5cm. (76).

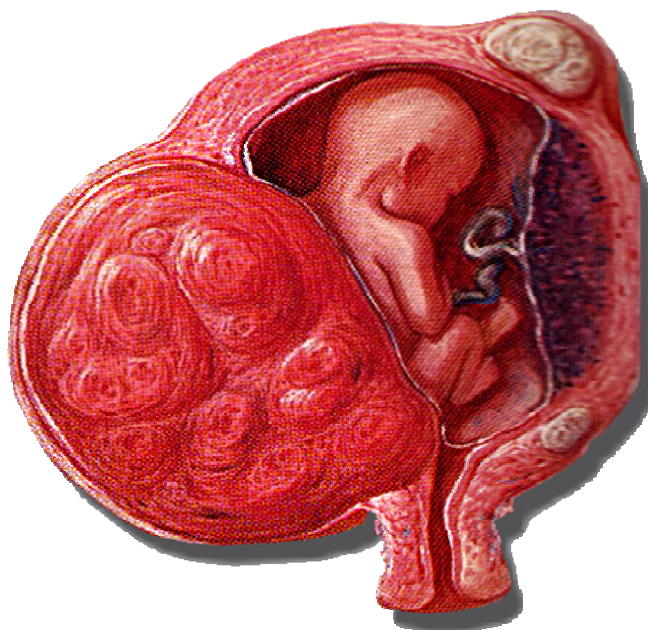


Fig. 4 Mioma y gestación.

Efectos del embarazo en los miomas :

El embarazo tiene una variable e impredecible efecto sobre el crecimiento de los miomas, y va a depender de las diferencias genéticas individuales, los factores de crecimiento circulantes y los receptores. Sin embargo, la mayoría no aumentan la talla durante el embarazo. Un estudio prospectivo de 36 gestantes que fueron diagnosticadas de forma rutinaria mediante ecografía durante el primer trimestre, que fueron examinadas por ecografía en intervalos de 2 a 4 semanas, se detectó que en un 69% de las mujeres no presentaron aumento en el volumen durante el embarazo. En el 31% de las mujeres hubo un incremento en

el volumen, el mayor crecimiento se produjo antes de la décima semana de gestación. No hubo relación entre el volumen inicial y el crecimiento durante la gestación. Se observó una reducción de la talla a las 4 semanas del nacimiento (77).



Fig. 5 Mioma y Saco gestacional



Fig. 6 Mioma y feto

Degeneración miomatosa durante la gestación :

De las mujeres a las que se les detectó un mioma durante la gestación, sólo un 5% presentaron síntomas y evidencias ecográficas de degeneración (75, 78).

Una teoría propone que como el útero crece, el mioma puede cambiar la orientación de los vasos que le suministran la vascularización produciéndose la

obstrucción de los mismos. 113 mujeres fueron controladas durante la gestación con ecografías seriadas, 10(9%) desarrollaron espacios anecoicos ó un patrón heterogéneo grosero en la consistencia del mioma con degeneración. Siete de esas 10 (70%) también tuvieron un dolor abdominal severo coincidiendo con los síntomas de degeneración y requiriendo hospitalización. 4 presentaron síntomas durante 7 días, y 3 tuvieron síntomas recurrentes durante todo el embarazo. No se observaron cambios ecográficos en las otras 103 mujeres, y sólo en 11,7% tuvieron un dolor abdominal similar ($P<0,001$) (78).

Influencia de los miomas en la gestación :

Con muy poca frecuencia, la presencia de miomas en la gestación produce resultados desfavorables.

En la literatura se describen gran cantidad de problemas secundarios a la presencia durante la gestación. Sin embargo, 2 estudios informan de una gran población de embarazadas examinadas de forma rutinaria con ecografía en el segundo trimestre con seguimiento y nacimiento en la misma institución :

En un estudio, 12.600 mujeres embarazadas fueron evaluadas, y el resultado de 167 mujeres fueron comparadas con mujeres sin miomas. No hubieron diferencias significativas, a pesar de un manejo similar, sobre la incidencia de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, retraso de crecimiento, placenta previa, desprendimiento de placenta, hemorragia postparto

ó retención de placenta. Sólo la realización de cesárea fue más frecuente (23% vs 12%, $P < 0,001$) (75).

El otro estudio revisó 15.104 embarazadas y comparó 401 a las que se les encontró miomas con las restantes mujeres. Aunque la presencia de miomas no aumentó el riesgo de ruptura prematura de membranas, parto vaginal, corioamnionitis ó endometritis, hubo un riesgo aumentado de parto pretérmino (19,2% vs 12,7%), placenta previa (3,5% vs 1,8%), y hemorragia postparto (8,3% vs 2,9%). La cesárea volvió a ser más frecuente (49,1% vs 21,4%) (80).

Los miomas localizados en el segmento uterino inferior parece aumentar el número de cesareas en comparación a los localizados en el cuerpo uterino (53% vs 30,8%). La presencia de submucosos y de múltiples puede también aumentar la tasa de cesáreas (75,81). Sin embargo, un estudio reciente que evaluó la talla, el número, y la posición, encontró que los de más de 10cm se asociaron con malposición pero no con la tasa de cesareas. Un mayor número no fue asociado a ningún resultado, y no hubo datos suficientes para evaluar la influencia de la localización (80).

Las heridas fetales atribuidas a la compresión mecánica de los miomas son muy infrecuentes. Una revisión de la literatura desde 1980 a 2005 revela un caso

de anomalías cefálicas con restricción del crecimiento fetal, un caso de deformidad postural, un caso de reducción de miembro, y un caso de deformación cefálica con torticollis (82-85).

No hay datos válidos que comparen los resultados de embarazos tras miomectomía con los resultados de embarazos en mujeres con miomas no tratados. En la decisión de realizar miomectomía, se debe tener en cuenta los riesgos de la cirugía, la anestesia, las adherencias postoperatorias, la probabilidad de finalizar con cesárea, y el coste económico, de tiempo laboral y familiar.

Ruptura de la cicatriz de la miomectomía durante la gestación:

La ruptura uterina durante la gestación ó en el parto como consecuencia de una miomectomía previa es muy infrecuente. Un trabajo de 98.872 partos durante 30 años encontraron 76 casos de ruptura uterina en el tercer trimestre, pero sólo una de esas mujeres tubo una miomectomía previa, y 16 mujeres habían tenido una incisión uterina previa (86).

Una revisión de 137.582 embarazos, encontró 133 casos de ruptura uterina después de la semana 28 de gestación, de las cuales 3 presentaban miomectomía

abdominal previa (87). El número de mujeres que habían tenido una miomectomía previa en estos dos estudios es desconocido, la incidencia de rupturas uterinas no pudo ser calculado. 83 mujeres durante el mismo periodo (1958 a 1960) tuvieron una cesárea electiva por miomectomía previa, y no presentaron ruptura uterina durante la gestación.

Hay 11 publicaciones de rupturas uterinas tras miomectomía laparoscópica (86-96). Ha surgido la pregunta de qué procedimiento tiene más riesgo de ruptura. La ruptura está siendo más investigada porque la miomectomía laparoscópica ha sido recientemente desarrollada y las cuestiones son de interés académico.

I.7. SARCOMA UTERINO :

La mayoría de las mujeres a las que se les encontró un sarcoma uterino son clínicamente sospechosas de presentar una malignización pélvica (62,63). De 9 mujeres, de edades entre 64 y 86, a las que se les encontró sarcomas uterinos, 8 habían padecido dolor abdominal y sangrado vaginal. Presentaron la siguiente patología ginecológica maligna : sarcomas uterinos en 4, carcinoma de endometrio en 3, y cáncer de ovario en 1. En una mujer que había sido operada por prolapso uterino, se encontró de forma casual un sarcoma (62).

Entre 1989 y 1999, la base de datos de Epidemiología de la Supervivencia y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional de Cancer, registró a 2098 mujeres con sarcomas uterinos con una edad media de 63 años (64).

Sin embargo, revisando la literatura se encontró una media de edad de 36 años en mujeres que tuvieron una miomectomía (62). Así que la edad de la paciente y la presentación clínica puede ayudar a distinguir entre un mioma que ha crecido y un sarcoma.

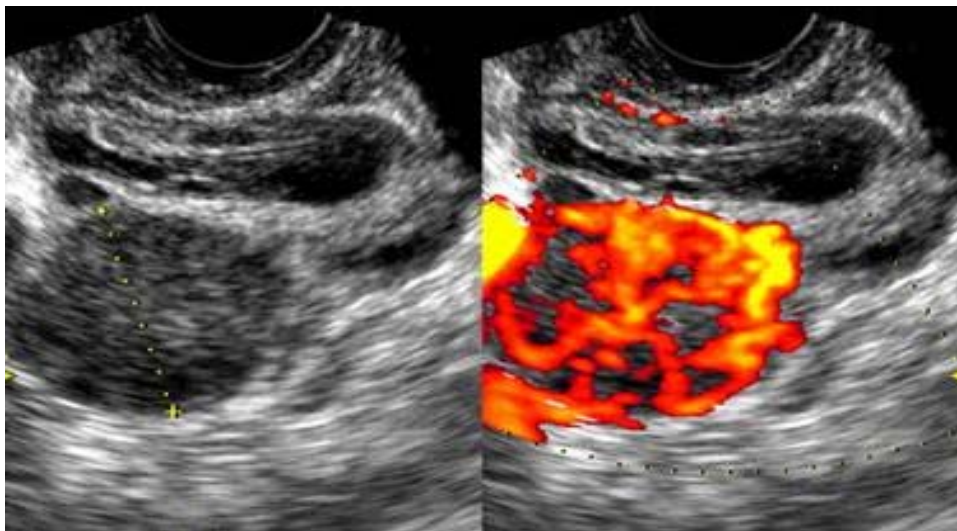


Fig. 7 Sarcoma en ecografía 2D

Fig. 8 Power-Doppler de Sarcoma

El diagnóstico preoperatorio del leiomiomasarcoma puede ser posible. El diagnóstico con ácido láctico deshidrogenada total en suero (LDH), LDH isoenzima 3, y la RMN con contraste de gadolino (Gd-DTPA) con imágenes cada 40 y 60 segundos ha resultado ser de una alta precisión.

Un estudio de 87 mujeres con miomas uterinos, 10 mujeres con leiomiomas, y 130 mujeres con miomas degenerados presentan un 100% de especificidad, 100% de valor predictivo positivo, 100% de valor predictivo negativo, y 100% de precisión diagnóstica para leiomiomas (72).

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

II.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO :

Los miomas son los tumores pélvicos más comunes en mujeres en edad reproductiva, caracterizados por una relativa baja actividad mitótica y que raramente malignizan.

Son un problema importante por su prevalencia, cerca del 25% de los miomas aparecen en mujeres en edad fértil, son causa del 50% de las laparotomías vs laparoscopias y en autopsias su incidencia es del 75%.

Desde el año 1994 disponemos de ecógrafos tridimensionales, capaces de elaborar en una misma imagen los 3 planos ortogonales y dotados de un software de transparencias y rayos X, Doppler color y Doppler energía, que nos permite estudiar de forma rápida, cómoda y sensible su vascularización.

Pretendemos averiguar la correlación que hay entre los datos obtenidos sobre la vascularización mediante una prueba no invasiva como es la ecografía Doppler tridimensional y los obtenidos mediante una prueba invasiva como es la cirugía y posterior estudio inmunohistoquímico (IHQ).

Investigar sobre la existencia de esta correlación es importante ya que actualmente, el desarrollo de terapéuticas anti-angiogénicas ha supuesto la necesidad de desarrollar técnicas no invasivas de imagen capaces de monitorizar la respuesta.

A pesar de la incidencia y de los numerosos estudios realizados sobre su etiología y crecimiento, aun no somos capaces de predecir qué miomas permanecerán estables y

cuales crecerán siendo sintomáticos y requiriendo tratamiento. Por lo que intentaremos con los datos obtenidos sobre la vascularización obtener información sobre el inicio del crecimiento y la progresión.

II.2. OBJETIVOS :

Aplicando la ecografía 3D obtenemos el volumen de los miomas y con el Power Doppler 3D calculamos el índice de vascularización (VI), de flujo (FI) y de vascularización-flujo (VFI) de cada mioma.

Mediante inmunohistoquímica (IHQ) determinaremos el número de vasos de diferentes tamaños que hay, la densidad de microvascularización, la densidad vascular y el área vascular de cada mioma.

Con métodos estadísticos y con la ayuda del SPSS queremos conseguir los siguientes objetivos :

Determinar si existe correlación estadísticamente significativa entre el volumen del mioma y los índices de vascularización.

Determinar si hay correlación entre el volumen del mioma y alguno de los parámetros calculados por IHQ.

Determinar si hay correlación entre alguno de los índices de vascularización y alguno de los parámetros calculados por IHQ.

Determinar las diferencias que hay entre la vascularización del mioma y la vascularización del tejido miometrial sano.

Determinar si hay correlación entre el nivel de hormonas sexuales en sangre y los índices de vascularización ó los parámetros calculados por IHQ.

III. MATERIAL Y MÉTODO

Hemos realizado un estudio prospectivo entre enero del 2005 y diciembre del 2007 que ha incluido a 17 mujeres con diagnóstico de miomas uterinos. A cada una de ellas se les realizó un estudio mediante ecografía Doppler tridimensional, y tras ser operadas, éstos fueron estudiados mediante inmunohistoquímica.

Se trata de un grupo no homogéneo de mujeres cuya media de edad es de 45 años, siendo su rango entre 30-55 años. Todas las pacientes eran pre- ó menopáusicas.

La mayoría de los miomas incluidos en el estudio fueron intramurales (70%), siendo el resto subserosos (30%).

III.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

Fueron incluídas mujeres diagnosticadas de miomas uterinos por ecografía bidimensional y tridimensional que requerían tratamiento quirúrgico al ser sintomáticas.

Las pacientes podían presentar 1 ó más miomas y podían ser intramurales ó subserosos.

Eran miomas de dimensiones superiores a 6cm ó con crecimiento mayor al 20% en el último año. Siendo sintomáticos dado que producían hipermenorreas, dolor en hipogastrio, síntomas miccionales.

El tratamiento quirúrgico aplicado fué la histerectomía con doble anexectomía ó la histerectomía simple si la paciente ya consideraba cumplido su deseo reproductivo, ó la miomectomía si la paciente deseaba conservar el útero con fines reproductivos.

III.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN :

1. Se excluyeron pacientes que habían sido tratadas mediante terapia hormonal ó con análogos de la GnRH durante al menos 1 año antes de ser sometidas al estudio.
2. Pacientes diagnosticadas de miomas asintomáticos no subsidiarios de tratamiento quirúrgico.
3. Miomas submucosos.

III.3. APARATAJE :

La investigación ecográfica ha sido llevada a cabo mediante el empleo de dos tipos de ecógrafos, cuyas posibilidades de aplicación sólo varían en el software de 3D del que disponen y en la antigüedad de fabricación (siendo uno una evolución del anterior).

Dado que el presente trabajo doctoral ha sido realizado durante los últimos 2 años, en este periodo de tiempo se ha ido renovando el aparataje.

Describimos a continuación las características principales de los aparatos utilizados :



Fig. 9. Voluson 730 pro (GE Healthcare, Zipf, Austria) :

Tecnología 4D tiempo real :

La tecnología de representación 4D en tiempo real produce hasta 16 volúmenes por segundo y provee imágenes ecográficas tridimensionales, lo que permite la visualización de movimientos del feto y otros procedimientos diagnósticos.

Representación 3D multiplanar :

Permite adquirir paquetes de datos volumétricos en 3D de una región anatómica. A diferencia de ecógrafos convencionales, proyecta las informaciones

en 3D, lo que le permite detectar lesiones difíciles de percibir en un plano de corte tradicional 2D.

3D Power Doppler :

La combinación de Power Doppler con la representación 3D permite evaluar la vascularización de cualquier lesión u órgano en los planos A, B o C.

Representación de superficies 3D :

Con este modo, permite representar la superficie completa del órgano o feto analizado. Este nuevo modo de representación produce imágenes de la región en cuestión y permite examinar patologías en la superficie de un órgano.

4D en tiempo real :

Es la exploración continua y dimensional de un objeto con visualización simultánea en tiempo real de los planos A, B y C. Esta tecnología revolucionaria, que produce imágenes 3D en tiempo real de hasta 16 volúmenes por segundo, supera los límites del ultrasonido tradicional y abre la cuarta dimensión en la ecografía al mundo de la medicina.

Composición foco frecuencia (FFC) :

Analizando diferentes zonas focales y frecuencias, la tecnología Frequency and Focus Composite FFC aumenta la penetración de la frecuencia de ultrasonido para obtener imágenes aún más claras a mayor profundidad.

Modo trapezoidal :

El modo de exploración trapezoidal para sondas lineales (también para sondas 4D de partes pequeñas) expande el campo de visión y es ideal para aplicaciones como por ejemplo: exámenes vasculares periféricos, mamarios, de glándula tiroidea dilatada, testículos, etc.

Reconstrucción transparente del tejido :

Este nuevo modo de imagen volumétrica representa simultáneamente imágenes tisulares transparentes e informaciones doppler color. Es ideal para aplicaciones como, por ejemplo, volúmenes angio y provee más informaciones morfológicas sobre las relaciones entre vasos y estructuras orgánicas.

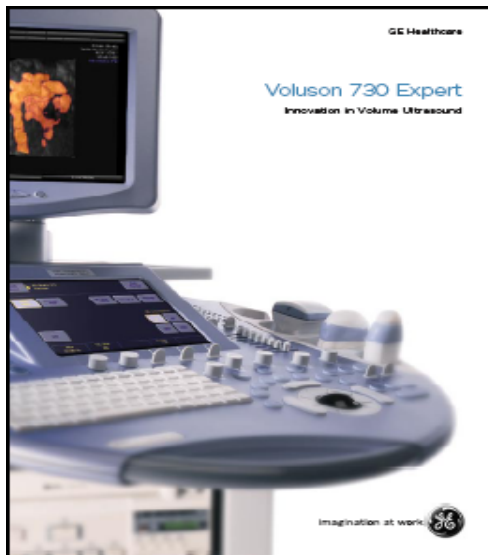


Fig. 10. Voluson 730 Expert (GE Healthcare, Zipf, Austria):

Se puede obtener y construir imágenes volumétricas en tiempo real; hasta 40 volúmenes por segundo. El sistema le permite explorar las imágenes en cualquier plano para revelar hasta el más pequeño detalle con una sorprendente claridad y aplicar sofisticadas herramientas analíticas para responder prácticamente a todas sus preguntas clínicas.

Volume Ultrasound mejora sus capacidades en 3D/4D, y también realza sus imágenes en 2D.

Mediante la combinación del Voluson y de ViewPoint con 4D View (software de visualización en 4D), puede extender y expandir sus capacidades de diagnóstico.

Ofrece mejoras ergonómicas que facilitan los análisis, entre ellas un monitor y consola fácil y perfectamente ajustables, gran pantalla táctil de color integrada con selección de menú optimizada y transductores más pequeños y ligeros.

Transductores 4D avanzados :El rendimiento del sistema Voluson ha mejorado a través de la tecnología de transductores de última generación.

GE ofrece el más amplio y avanzado portafolio de transductores 4D ligeras de la industria:

- Micro transductores 4D para ecografías transabdominales
- Transductores 4D endocavitarios para análisis vaginales y rectales
- Transductor 4D micro-convexo para análisis pediátricos y obstétricos durante los tres primeros meses.

Obtención de imágenes con reducción de granularidad II (SRI) :

SRI es un algoritmo de software adaptable y en tiempo real que reduce las perturbaciones causadas por la granularidad inherentes de las imágenes por ultrasonidos. Así, el resultado que se obtiene son imágenes cuyas perturbaciones causadas por granularidad se suprimen, y preserva los bordes en los que se dan diferencias de ecogenicidad. Se obtiene una mejorada visibilidad de las características existentes sin reducción o eliminación de ninguna información relevante.

CrossXBeamCRI (CRI) : CRI es una técnica de composición espacial en tiempo real que tiene como resultado una definición mejorada de los bordes y las capas, una perturbación acústica reducida y un aumento de la resolución de

contraste en gran variedad de condiciones de imagen. Obtiene imágenes de hasta once direcciones diferentes de orientación de haz y las combina para mejorar los rasgos fisiológicos. Todos los transductores Voluson 730 cuentan con CRI excepto para las sondas sectoriales.

HD-Flow : HD-Flow es una técnica Doppler Potencia (power Doppler) bidireccional que ofrece una resolución axial de alta definición y un aumento de la sensibilidad para realizar imágenes de vasos pequeños. Además reduce el solapamiento espacial de las señales de tejido mediante la aplicación de pequeños volúmenes de muestra y ofrece una óptima eliminación de interferencias de las paredes con un adaptable filtrado. Todos los transductores de imagen Voluson 730 cuentan con HD-Flow.

Vascular : La alta sensibilidad para detección del flujo es fundamental en las aplicaciones vasculares, ya sea en 2D, 3D ó 4D.

Además de usar Doppler Potencia (power Doppler) y Doppler Color, puede detectar el flujo mediante una técnica sin Doppler llamada B-Flow. Este rasgo facilita la directa visualización de los reflectores sanguíneos y facilita la visualización del flujo muy lento o pulsátil, como en el examen de la arteria carótida.

HD-Flow™, la técnica Doppler bidireccional, es útil para la detección del flujo de mayor sensibilidad, como pudiera ser en los vasos renales. Volume Ultrasound

le lleva al siguiente nivel de información diagnóstica con el Doppler color 3D o el Doppler Potencia.

Visualización del contraste del volumen (VCI) : En la adquisición de imágenes VCI o de “corte grueso” se usa la capacidad de Volume Ultrasound para el suministro de información de cortes adyacentes en un volumen. Puede seleccionar un grosor de corte en particular desde 2 mm a 15 mm y visualizar la imagen 2D y de corte grueso simultáneamente y en tiempo real. VCI está disponible tanto en el plano de exploración adquirido (VCI-A) como en el coronal (VCI-C).

Adquisición de imágenes tomográficas por ultrasonidos (TUI) : TUI hace más fácil el análisis y la documentación de los estudios dinámicos ofreciendo una vista simultánea de múltiples cortes de un conjunto de datos volumétricos. Seleccione el grosor de corte y combínelo con una amplia variedad de características de optimización 2D y de representación 3D para realizar una rápida evaluación del volumen completo.

Correlación espacio-temporal de la imagen (STIC) :

STIC le permite realizar rápidas capturas del ciclo completo de latido del corazón del feto en tiempo real y guardar el volumen para el análisis posterior. Con los

datos de volumen, podrá realizar un análisis exhaustivo de las cámaras del corazón, de la válvulas, del septo y del tracto del flujo de salida sin aumentar el la duración del examen. Junto con TUI, B-Flow y el modo de inversión, puede navegar y visualizar por completo el corazón del feto para obtener la máxima información clínica. STIC es una opción disponible en el Voluson 730 Expert y PRO.

III.4. MÉTODO :

A cada una de las 17 pacientes se les realizó :

-Anamnesis : edad, paridad, síntomas ginecológicos.

-Analítica el mismo día de la cirugía : Hb, FSH/LH, Progesterona y Estrógenos.

Se estudió un mioma por paciente, excepto en 2 pacientes que se estudiaron 2 miomas y una paciente que se estudiaron 3 miomas. En todas las pacientes, además de estudiar el mioma, se estudió el miometrio sano.

La sistemática del estudio ecográfico, idéntica para cada mioma, fue la siguiente :

1º Valoración ecográfica transvaginal 2D con idéntica frecuencia (5MHz) e idéntico “filtro de paso”.

Se prefirió 5 MHz sobre 7,5 por aportar mayor profundidad de campo (12 vs 8cm) con casi idéntica calidad de imagen.

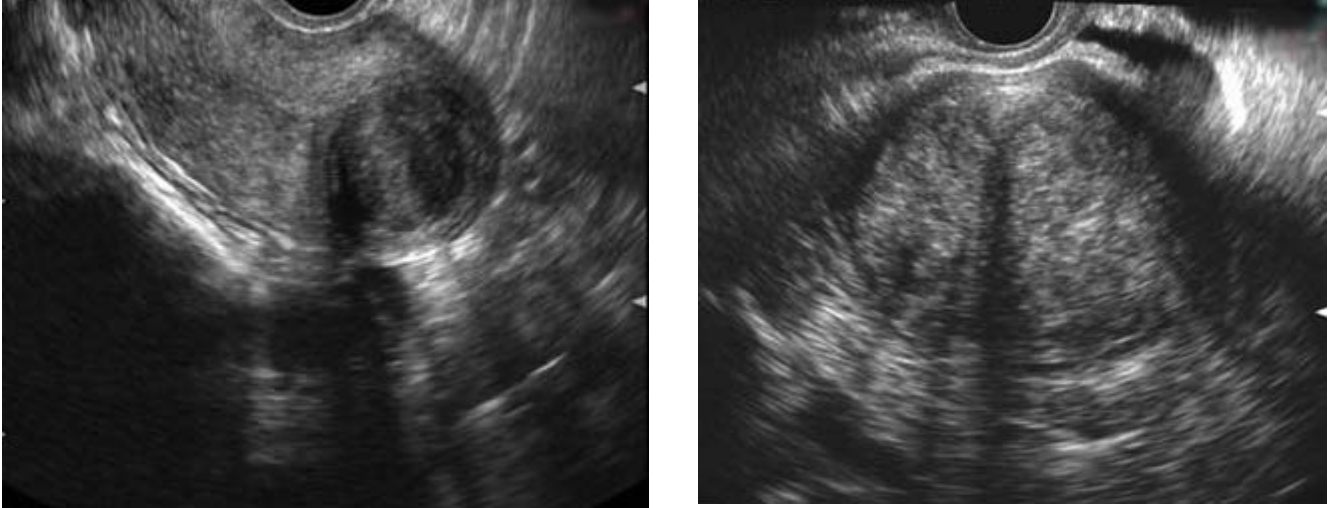


Fig. 11. Imagenes de miomas con ecografía 2D.

2º Estudio y valoración de cada mioma en 3D :

Representación multiplanar y superficial de cada mioma.

Cálculo de su volumen.

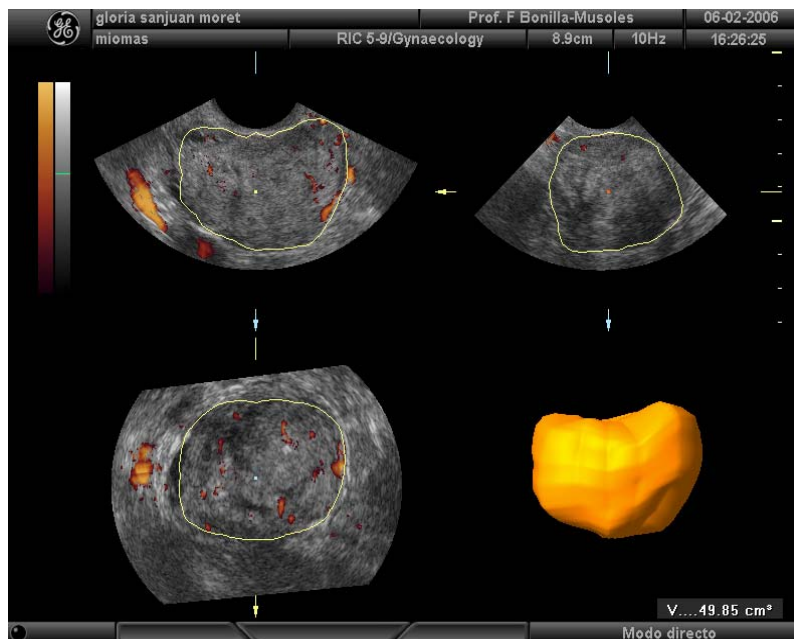


Fig. 12. Calculo del volumen.

3º Estudio y valoración de la vascularización de cada mioma con Power Doppler 3D :

Con el programa VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis) se calcularon 3 Índices Vasculares de cada mioma :

- Índice de vascularización (VI) : es una proporción relativa expresado en % y describe la densidad de los vasos.
- Índice de flujo : describe la intensidad del flujo de sangre.
- Índice de vascularización-flujo : combinación de ambos índices anteriores.

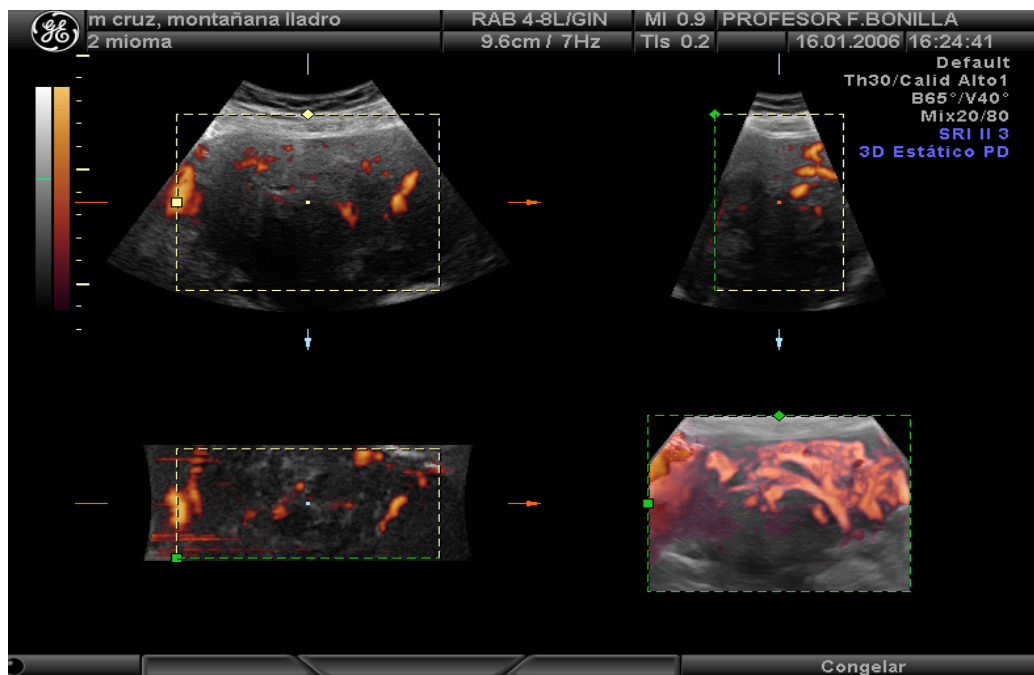


Fig. 12. Power Doppler 3D de un mioma.

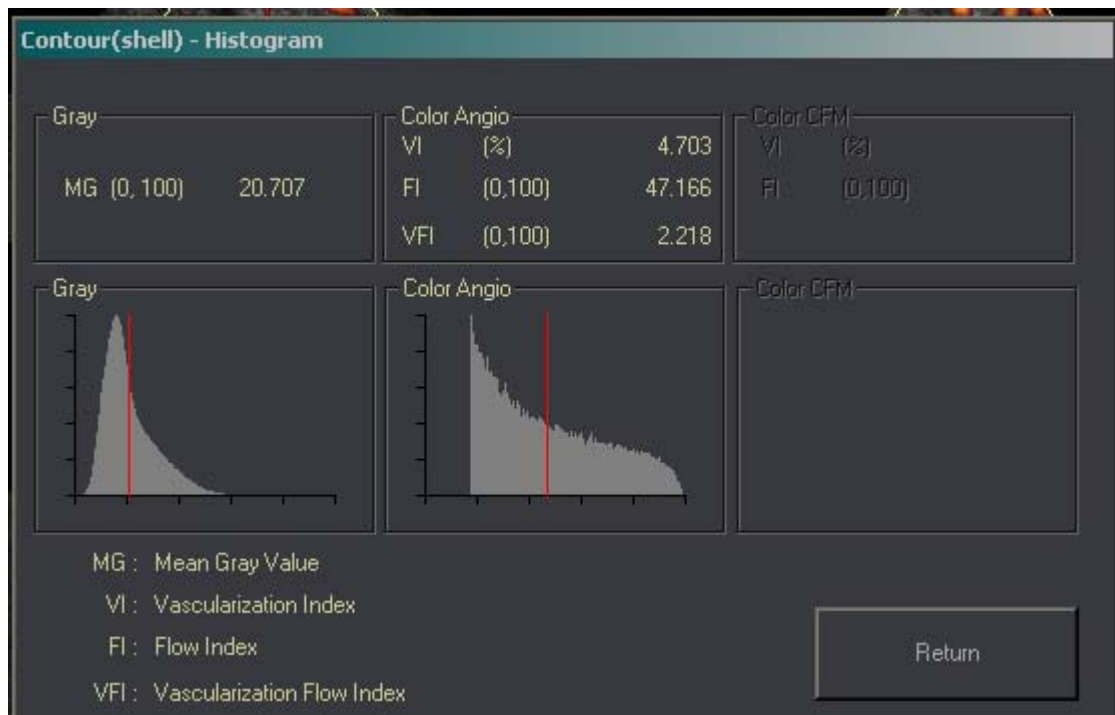


Fig. 13. Cálculo de 3 índices de vascularización.

Todas las imágenes obtenidas y resultados fueron almacenadas en el disco duro del ecógrafo.

El almacenamiento en la memoria del computador permite que, una vez finalizada la exploración y desalojada la paciente, pueda realizarse cuantos análisis se desee en 2D, 3D y Power Doppler 3D a posteriori.

Una vez obtenidas todas las imágenes y cálculos necesarios del mioma se grabaron en un disco duro extraíble de 40 gb.

El tiempo total empleado en una exploración completa, no supera los 10'. La valoración de los resultados pudo requerir hasta 15 minutos, pero al obtenerse de la memoria del disco duro, y una vez habiéndose retirado la paciente, ello no supuso molestia alguna para las mujeres en estudio, y permitió una meticulosa valoración.

Todas las exploraciones ecográficas y posteriores cálculos de resultados fueron realizados por la misma persona, evitando así las posibles variaciones inter-observer.

Las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente en un periodo inferior a 48 horas de haberse realizado el estudio ecográfico. Se recogieron las muestras necesarias de cada mioma y del miometrio tras la cirugía y, fueron conservadas en formol y remitidas al laboratorio para su estudio inmunohistoquímico.

Así, podemos observar en la siguiente tabla (Tabla I) el material recogido :

ANAMNESIS							ANALÍTICA			
	G	Qx	Edad	FM	Síntomas	Localización	Hb	FSH/LH	Prog.	Estrog.
1	G3P3	HT+DA	52	5/28	cefalea, >tamaño	IM lateral iz. IM ant. IM lateral der.	12	59/25	0,03	21,5
2	G1A1	HT+DA	46	4/25-35	cefalea, >tamaño	IM posterior	11,5	5/10	0,48	253
3	G4P4	HT+DA	48	5/38	cefalea, hiper, dis	SS post. lat. der	11,6	6/11	0,54	462
4	G1P1	HT+DA	47	atax.	asint.	Poli. IM ant. miometrio	13,8	7/10	0,61	158
5	G0	Miomect.	34	5/28	asint.	SS pedic.	14	4/6	12,1	129
6	G2P2	HT+DA	53	5/28	hiper, dis.	Poli. IM post. IM lat der	12,4	13/9	0,28	31,6
7	G2P2	HT	46	5/28	hiper, anemia	Poli. IM ant. miometrio	11	3/3	4,4	111
8	G4P2A2 Fundus	Miomect.	37	5/28	infert, hiper.	IM calcif.	13,7	0,1/0,1	0,14	13,4
9	G3P3	HT+DA	50	4/25-35	hiper, anemia	Poli. IM post,	12,8	24/12	0,27	31,7
10	G2P2	HT+DA	48	atax.	hiper,	SS post. miometrio	10,1	0,6/0,9	0,30	15,5
11	G0	HT	40	5/28	esteril.	IM fundus	13,3	64/52	0,76	93,9
12	G3P2A1	HT+DA	54	atax.	hiper,	SS intralig.. ancho miometrio	13,8	31/23	0,63	20,1
13	G0	Miomect.	36	5/28	esteril. dis.	IM fundus	13	5/4	2,2	70,6
14	G1P1	HT	41	5/28	ITU	IM fundus IM lat. Iz.	12	7/8	0,59	37,8
15	G4A3C1	HT+DA	55	no	dolor	IM ant.	16	60/40	0,59	21,5
16	G0	Miomect.	36	5/28	esteril.	SM	13	5/14	0,40	288
17	G0	Miomect.	30	5/28	asinto.	SS	10,8	2/1	9,9	152

ECOGRAFÍA					IHQ : Tec. Semicuantitativa				
	Volumen(cm3)	VI	FI	VFI	<40p	40-80p	80-140p	>140p	Nºtotal
1	102,27	5,6	38,5	2,1	8	9	2	0	19
	304,1	7,7	41,6	3,2	9	4	1	0	14
	38,5	4,9	43,4	2,15	4	3	1	0	8
2	420,7	7,4	47,7	3,5	6	1	1	0	8
3	247,4	2,6	46,6	1,2	0	1	1	1	3
4	654,7	1,2	40,84	0,5	6	2	2	0	10
	miometrio				3	3	4	1	11
5	114,1	3,7	49,8	1,8	0	2	2	0	4
6	21,1	4,3	28,4	1,2	10	0	2	0	12
	10,6	4,2	29,1	1,2	3	5	3	3	14
7	16,5	2,9	43	1,2	6	4	0	2	12
	miometrio				15	9	0	0	24
8	199,4	3,4	41,1	1,4	0 infarto	0	0	2	2
9	29,3	1,1	30,2	0,35	5	2	0	0	7
10	184,2	8,5	38,2	3,2	6	0	3	0	9
	miometrio				4	1	0	0	5
11	66,2	1,2	35,4	0,4	0	2	0	0	2
12	49,8	3,9	32,8	1,2	0	5	1	1	7
	miometrio				6	4	0	0	10
13	173,8	1,7	34,8	0,6	0	0	0	2	2
14	147,3	6,1	32,2	1,9	0	3	0	3	6
	52	6,2	43	2,6	10	4	0	0	14
15	93,4	0,6	35,5	0,2	3	1	0	0	4
16	50	2,6	31,2	0,8	5	2	0	0	7
17	53,1	4,7	47,1	2,2	6	6	1	0	13

III.4.1. VALORACIÓN ECOGRÁFICA 2D/3D :

La ecografía 2D sólo la empleamos para una primera inspección del útero y de los anexos y para determinar la localización de los miomas.

Para obtener el volumen del mioma utilizamos el modo de representación 3D multiplanar que permite adquirir paquetes de datos volumétricos en 3D de una región anatómica.

Las imágenes fueron almacenadas digitalmente en el disco duro interno para posteriormente ser analizadas por el programa VOCAL; que es la combinación de las imágenes ecográficas en 3D del tejido presentado en “voxels” y la información geométrica de las superficies en 3D. Es realizado por rotación del plano de imagen alrededor de un eje fijo y definiendo los contornos en 2D de cada plano. Los contornos en 2D del área poligonal en cada plano puede ser definido automáticamente ó manual. Hay 4 ángulos de rotación a elegir, incluyendo 6, 9, 15 y 30 grados y los datos enteros están rotados sobre 180 grados, permitiendo la obtención de 30, 20, 12 y 6 planos respectivamente.

Nosotros empleamos el método manual y ángulos de rotación de 30 grados. La obtención del volumen tarda 15-20 segundos dependiendo de las dimensiones del objeto. Los resultados del volumen son obtenidos en ml ó cm³.

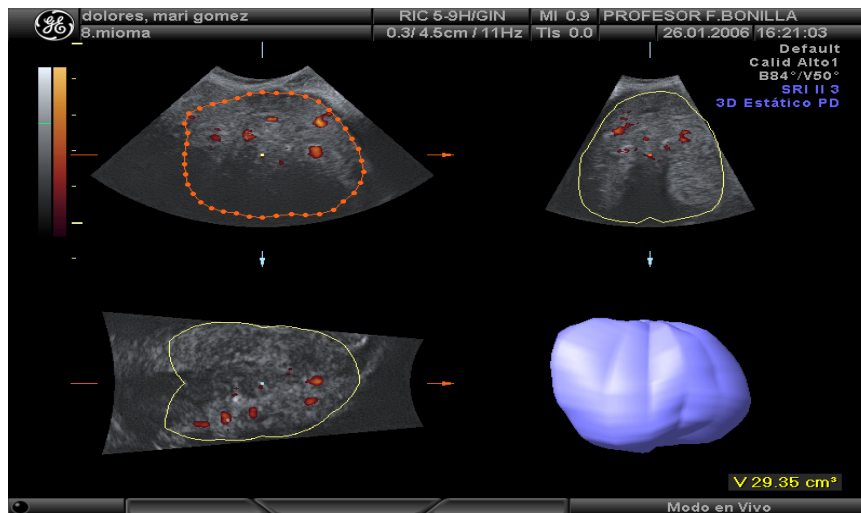


Fig. 14. Demostración de secciones multiplanares del mioma : sup.der : longitudinal; sup. Iz : transversal, inf. der : Frontal, inf. iz : reconstrucción 3D y cálculo del volumen del mioma.

Se emplea el sistema SRI II 3, obteniéndose imágenes cuyas perturbaciones causadas por granularidad se suprimen, y preserva los bordes en los que se dan diferencias de ecogenicidad.

La combinación de Power Doppler con la representación 3D permite evaluar la vascularización en los 3 planos.

Se empleó idéntica preinstalación del Power Doppler en todos los exámenes realizados; ganancia color 3, frecuencia de repetición de pulso 1,3, filtro 90, densidad 6, persistencia color 3.

Utilizamos el modo reconstrucción transparente del tejido, que representa simultáneamente imágenes tisulares transparentes e informaciones doppler color.

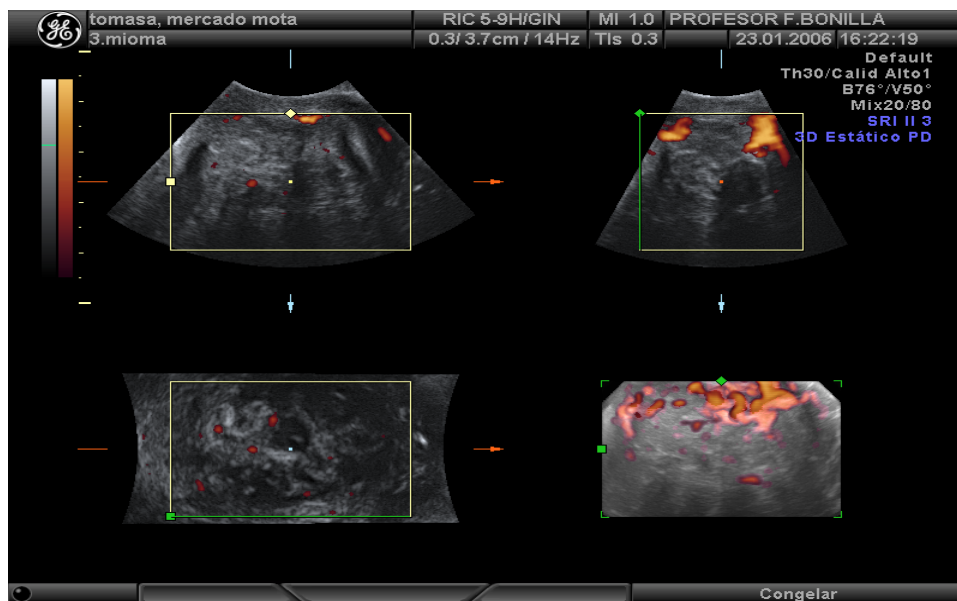


Fig. 14. Demostración de secciones multiplanares de la vascularización del mioma :
 sup.der : longitudinal; sup. Iz : transversal, inf. der : Frontal, inf. iz : reconstrucción 3D de la
 vascularización con reconstrucción transparente del tejido.

Calculamos 3 índices Doppler :

Índice de vascularización (VI) : describe la densidad vascular, y es calculada a través de la proporción entre el número de “voxels”* de color y el número total de “voxels”, los de color y los grises.

Índice de flujo (FI) : describe la intensidad del flujo sanguíneo, y es calculada a través de la proporción entre la suma del color de las intensidades y los “voxels” color.

Índice de vascularización-flujo (VFI) : describe ambos índices anteriores, y es calculado a través de la proporción entre la suma de las intensidades de los “voxels” color y el número de “voxels” color.

* voxels : son pequeñas unidades de volumen que contienen información sobre la escala de grises y color, de acuerdo a una escala de intensidades que va del 0 al 100.

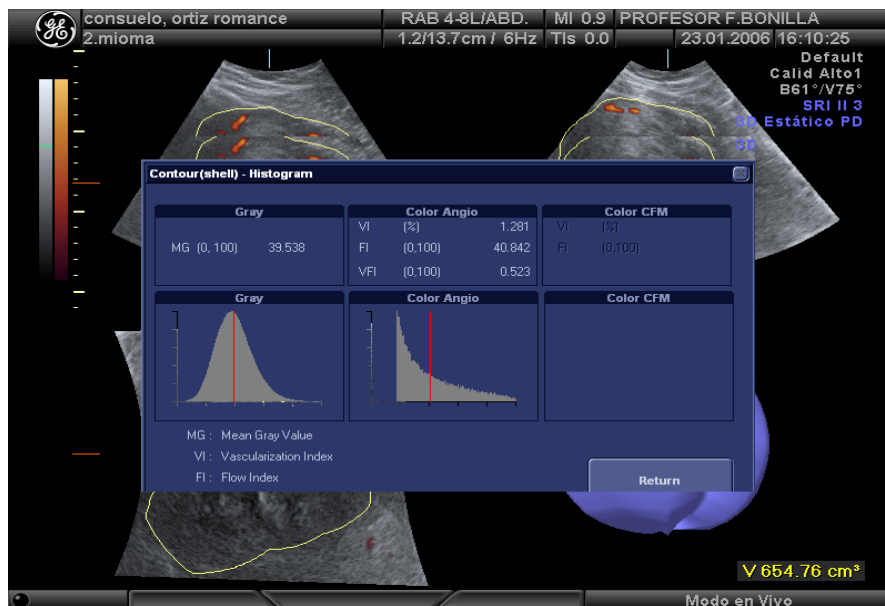


Fig. 15. Cálculo de los 3 Índices Vasculares.

III.4.2. MÉTODO SEMICUANTITATIVO : IHQ

ANTICUERPOS :

Se emplearon anticuerpos monoclonales de ratón para detectar CD34 (QBEND 10, Inmunotecnología, Marsella, Francia)

TÉCNICA INMUNOHISTOQUÍMICA :

En todos los casos, se utilizó secciones de 3 micrometros de grosor de parafina incrustada de tejido fijado con formalina. A las secciones se les retiró la parafina y fueron rehidratadas a través de soluciones de etanol de varios grados, después se dejan en un contenedor con agua destilada 0,3% H₂ O₂ para inhibir la actividad endógena de peroxidada. Anteriormente, las secciones fueron incubadas en 10 mM de citrato con un tope de Ph 6.0 en un microondas durante 3 x 5 minutos a 500 W. Una zona de fijación no específica fue bloqueada con 10% de suero de caballo (anticuerpos monoclonales) durante 10 minutos. Las secciones fueron después incubadas en 0,1 M como tope (Ph 7,4) con el anticuerpo primario contra CD34 durante 1 hora a temperatura ambiente con los anticuerpos primarios contra CD34. La concentración de estos anticuerpos primarios fue de 1.0 microgramos/ml.

La tinción fue revelada utilizando anticuerpos de conejo conjugados con peroxidasa ó con anticuerpos de ratón y la técnica de avidin-biotina (Vector Laboratorios, Burlingame, UK), con di-amino-benzidine (DAB) como cromógeno (coloración marrón). Las secciones fueron contrarrestadas con hematoxilina. La serie de secciones de miometrios y de miomas fueron teñidas usando el marcador endotelial. Los controles positivos fueron muestras de colon y ovario. Como marcador negativo, el anticuerpo primario fue reemplazado por el subtipo de Ig G apropiado.

ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO :

Las secciones fueron examinadas con el microscopio de luz (Leica, Paris, Francia). La microvascularización fue definida con tinción marrón de las células endoteliales ó células en grupo claramente separadas de la microvascularización adyacente, tumores celulares, y componentes del tejido conectivo. Como en estudios previos, la cuantificación de la microvascularización fue realizada con un analizador digital de imágenes en las áreas de fuerte vascularización.

En cada sección de tejido, se seleccionó el área con más vascularización y fueron estudiadas a 200 aumentos (0,74 mm² por campo). Con las imágenes obtenidas se cuantificó de forma manual el número de vasos de diferentes tamaños realizando la siguiente clasificación según el diámetro de la luz : capilares si el diámetro es <40 pixels, vasos pequeños si el diámetro mide entre 40 y 80 pixels, vasos medianos si el diámetro mide entre 80 y 140 pixels y vasos grandes si el diámetro mide > 140 pixels. Cada vaso fue marcado tras ser contado para evitar ser contado 2 veces. No hubieron variaciones inter-observadores ya que se hizo por un sólo observador.

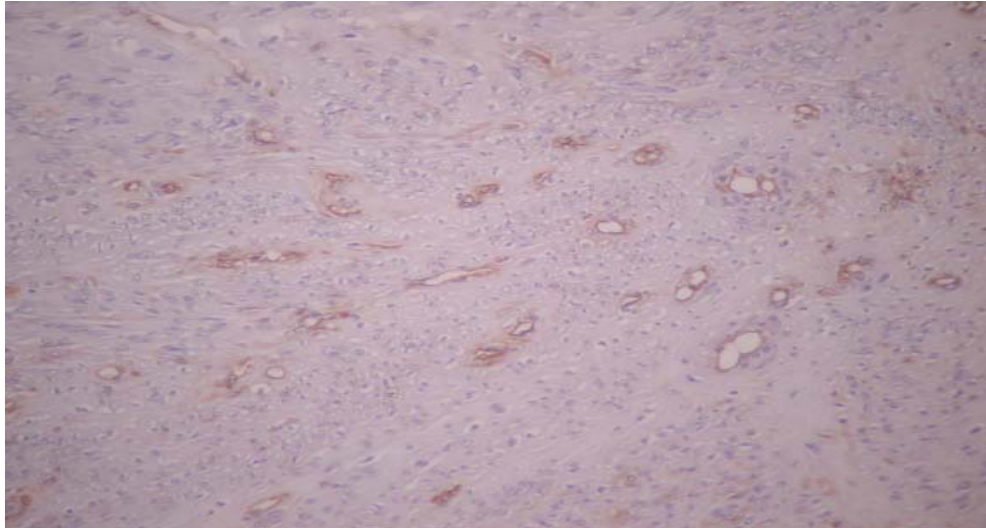


Fig. 16 Vascularización teñida usando CD34 en mioma. (Hematoxilina; x200 aumentos).

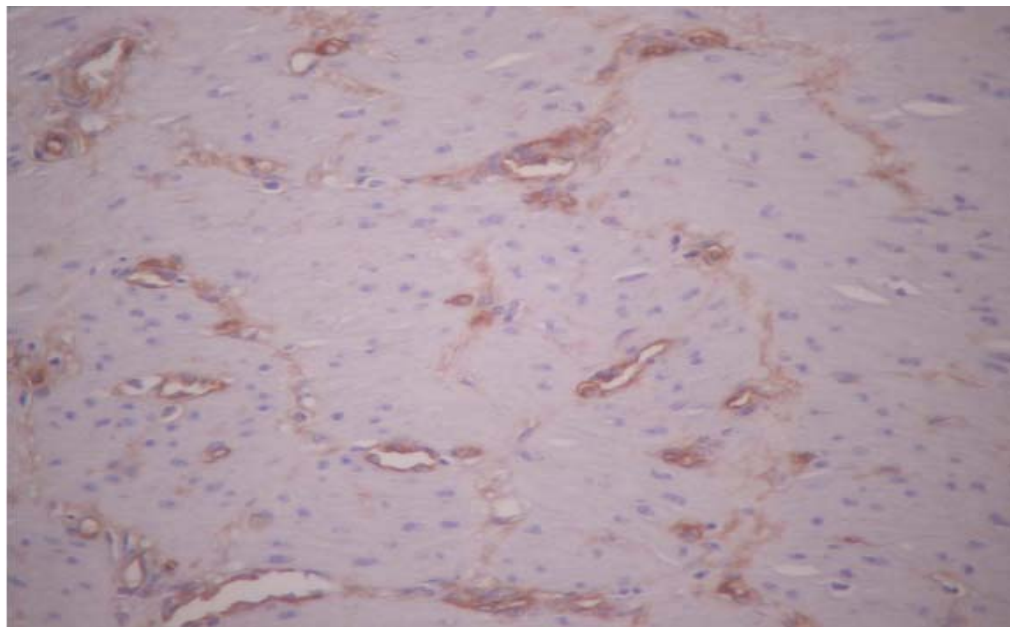


Fig. 17 Vascularización teñida usando CD34 en miometrio. (Hematoxilina; x400 aumentos).

PARÁMETROS UTILIZADOS DE MEDIDA DE VASCULARIZACIÓN

Resolución : 118 pixels/cm

Cuantificación de vascularización en fotos de 200 aumentos.

ÁREA VASCULAR :

Area del círculo (luz del vaso) = $\pi \times \text{radio}^2$

A : capilar : <40 pixels de diámetro,

Media : 20 pixels, convierto a cm con una regla de 3 :

118 pixels es 1 cm, 20 pixels son : 0,16cm,

divido entre 2 y calculo el radio : 0,08 cm .

Área A : $\pi \times 0,08^2 = 0,02 \text{ cm}^2$

B : vaso pequeño : entre 40 y 80 pixels de diámetro,

Media : 60 pixels, convierto a cm : 0,51cm,

divido en 2 y hallo el radio : 0,25 cm.

Área B : $\pi \times 0,25^2 = 0,19 \text{ cm}^2$

C : vaso mediano : entre 80 y 140 pixels de diámetro,

Media : 110 pixels, convierto a cm : 0,93, radio : 0,46 cm.

Área C : $\pi \times 0,46^2 = 0,66 \text{ cm}^2$

D : vaso grande : >140 pixels de diámetro,

Media : 200 pixels, 1,69 cm, radio : 0,84cm.

$$\underline{\text{Área D : } \pi \times 0,84^2 = 2,21 \text{ cm}^2}$$

Área vascular total de cada uno de los miomas;

realizo la cuantificación de la vascularización en la foto de 200 aumentos :

$$\begin{aligned} \text{Area vascular total} &= \text{área A} \times \text{n}^\circ \text{ capilares} + \text{área B} \times \text{n}^\circ \text{ vasos} \\ &\text{pequeños} + \text{área C} \times \text{n}^\circ \text{ vasos medianos} + \text{área D} \times \text{n}^\circ \text{ vasos grandes} \end{aligned}$$

DENSIDAD VASCULAR :

Realizo cuantificación en la foto de 200 aumentos :

$$\text{Densidad vascular} = \text{área vascular total} / \text{área total} = \%$$

$$\begin{aligned} \text{Área total (rectángulo)} &= \text{base} \times \text{altura} = 3263,88 \text{ pixels} \times 2448,5 \text{ pixels} = 27,66 \text{ cm} \times \\ &20,75 \text{ cm} = 573,94 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

DENSIDAD MICROVASCULARIZACIÓN :

$$\text{Densidad de microvasc.} = \text{área A (capilares)} + \text{área B (vasos pequeños)} / \text{área total} = \%$$

	A. VASCULAR (CM ²)	D. VASCULAR(%)	D. MICROVASC.(%)
1	3,24	0,56	0,32
	1,31	0,22	0,11
	1,60	0,27	0,16
2	3,06	0,53	0,03
3	0,97	0,16	0,05
4	1,82	0,31	0,08
	5,48	0,95	0,10
5	1,70	0,29	0,06
6	9,62	1,67	0,17
	1,52	0,26	0,03
7	5,30	0,92	0,15
	2,01	0,35	0,35
8	4,42	0,77	0
9	0,48	0,08	0,08
10	2,10	0,36	0,02
	0,27	0,04	0,04
11	0,38	0,06	0,06
12	3,82	0,66	0,16
	0,88	0,15	0,15
13	4,42	0,77	0
14	7,20	1,25	0,09
	0,96	0,16	0,16
15	0,25	0,04	0,04
16	0,48	0,08	0,08
17	1,92	0,33	0,21

III.4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO : SPSS 13.0 (al ser muestra pequeña utilizo correlaciones bivariadas Tau-b de Kendall y Spearman (no Pearson)).

El análisis estadístico fue realizado mediante el uso de correlaciones bivariadas : Tau-b de Kendall y Rho de Spearman. Se consideró que los resultados eran estadísticamente significativos cuando $P < 0,05$. Para la comparación entre mioma y miometrio se empleó : Mann-Whitney y Kruskal-Wallis.

IV. RESULTADOS

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS :

El rango de edad fue de 30 a 55 años y la media de edad fue de 45 años.

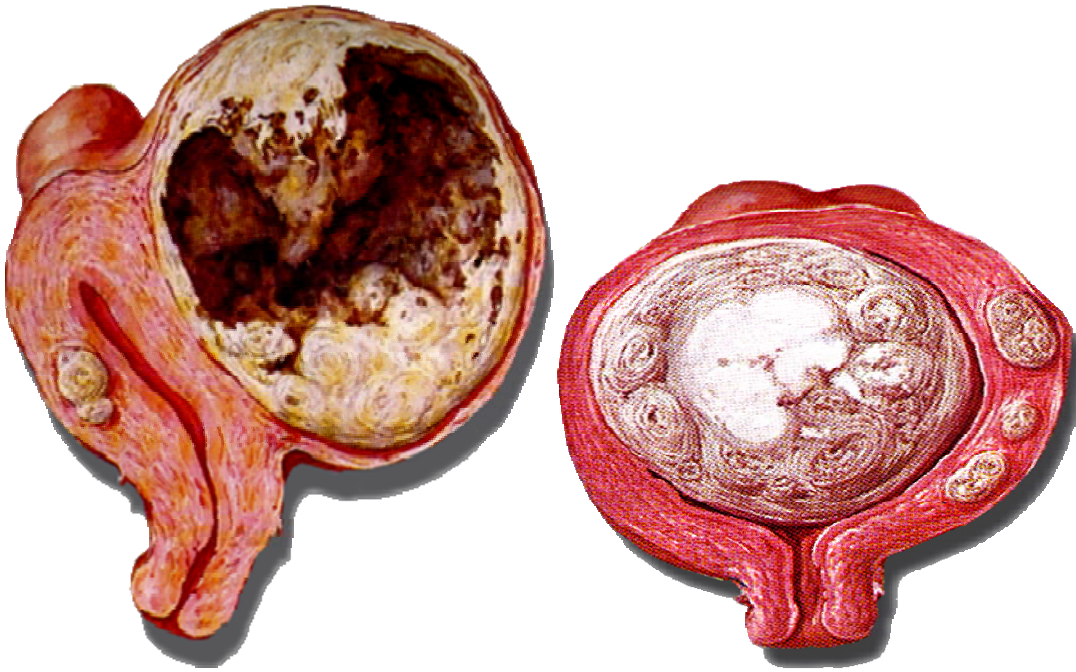
Se realizó HT+DA en un 57,7% de las pacientes, HT simple en un 23% y miomectomía en un 19,3%.

La hipermenorrea fue el síntoma más frecuente (42,3%) seguido de cefalea (15,4%) secundaria a anemia crónica. Producían algias abdomino-pélvicas un 3,8% y un 7,7% producían síntomas miccionales.

Un 15,4% aumentaron de tamaño un 20% respecto al volumen previo durante el último año.

La mayoría de los miomas son intramurales (76,2%).

Un 15,4% de pacientes presentaron úteros polimiomatosos, por lo tanto el 84,6% tenían un mioma único.



Un 11,8 % de las pacientes estudiadas presentaron un familiar de primer grado diagnosticado de miomas.

CORRELACIÓN ENTRE EL ÁREA VASCULAR (AV), DENSIDAD VASCULAR (DV), DENSIDAD DE MICROVASCULARIZACIÓN (DMV) Y N° DE CAPILARES, VASOS PEQUEÑOS, MEDIANOS, GRANDES Y TOTALES

Se encontró correlación estadísticamente significativa entre los parámetros : n° de vasos grandes y n° de vasos totales con el Área Vascular(AV) ($p < 0.001$) y la Densidad Vascular (DV)($p < 0.001$).

Se encontró relación entre la Densidad de Microvascularización (DMV) y los parámetros : número de capilares ($p = 0,046$) y número de vasos pequeños ($p < 0.001$).

RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS CUANTITATIVOS DE LA EXPRESIÓN DEL MARCADOR DE VASCULARIZACIÓN CD34 (AV, DV, DMV) Y LOS ÍNDICES ECOGRÁFICOS DE VASCULARIZACIÓN (IV, IF, IVF) :

Hubo correlación estadísticamente significativa entre el Índice de Vascularización (IV) y los parámetros vasculares : Área vascular (AV) y Densidad Vascular (DV) ($p = 0,007$) y Densidad de Microvascularización (DMV) ($p = 0,032$).

También hubo correlación entre el Índice de Vascularización-Flujo (IVF) y los parámetros : Área Vascular (AV) y Densidad Vascular (DV) (p=0,028).

Se encontró correlación estadísticamente significativa entre el Índice de Flujo (IF) y el volumen del mioma (p=0,023).

RELACIÓN ENTRE EL TIPO HISTOLÓGICO (miometrio, mioma) Y LOS PARÁMETROS CUANTITATIVOS DE LA EXPRESIÓN DEL MARCADOR VASCULAR CD34 (nº de vasos pequeños, medianos, grandes, capilares):

CD34	MIOMA (ss ó im) n=21	MIOMETRIO n=4
Nº capilares	4,14 ± 0,76	7,00 ± 2,73
Nº vasos pequeños	2,67 ± 0,50	4,25 ± 1,70
Nº vasos medianos	0,95 ± 0,22	1,00 ± 1
Nº vasos grandes	0,67 ± 0,23	0,25 ± 0,25
Nº total de vasos	8,43 ± 1,04	12,50 ± 4,05

Tabla : mioma y miometrio

La expresión del CD34 mostró un mayor Nº de capilares, de vasos pequeños y del Nº total de vasos en el miometrio normal.

No hubieron diferencias significativas en los parámetros ecográficos de vascularización entre miomas subserosos e intramurales.

VARIACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS VASCULARES Y LOS PARÁMETROS CLÍNICOS/PATOLÓGICOS

No hubo relación entre los parámetros vasculares y los parámetros clínicos/patológicos como el número, tamaño y localización de los miomas.

Hubo correlación estadísticamente significativa entre el nivel de estrógenos y progesterona ($p=0,015$), y los niveles de FSH y LH ($p<0.001$).

También hubo correlación estadísticamente significativa entre los niveles de estrógenos ($p=0,06$), progesterona ($p=0,034$), FSH ($p=0,03$) y LH ($p=0,010$) con la edad.

V. DISCUSIÓN

En nuestro estudio pretendíamos averiguar si existía correlación entre los datos obtenidos sobre la vascularización de los miomas mediante una prueba no invasiva como es la ecografía Doppler tridimensional (IV, IF, IVF) y los datos obtenidos mediante una prueba invasiva como es la cirugía (laparotomía ó laparoscópica) y posterior estudio con IHQ (AV, DV, DMV).

En nuestro estudio hubo correlación estadísticamente significativa entre el Índice de Vascularización (IV) obtenido mediante ecografía 3D y los parámetros vasculares obtenidos mediante IHQ : Área vascular (AV) y Densidad Vascular (DV) ($p=0,007$) y Densidad de Microvascularización (DMV) ($p=0,032$), por lo que podemos afirmar que los índices obtenidos mediante Ecografía Doppler 3D expresan adecuadamente la cantidad de vascularización presente en los miomas, siendo un método no invasivo válido para cuantificar la vascularización sin necesidad de técnicas invasivas.

También hubo correlación entre el Índice de Vascularización-Flujo (IVF) obtenido mediante ecografía 3D y los parámetros obtenidos mediante IHQ : Área Vascular (AV) y Densidad Vascular (DV) ($p=0,028$).

Se encontró correlación estadísticamente significativa entre el Índice de Flujo (IF) obtenido mediante ecografía 3D que describe la intensidad del flujo

de la sangre, y el volumen del mioma ($p=0,023$) obtenido mediante el sistema VOCAL, lo que demuestra que la intensidad del flujo vascular está en relación con el volumen del mioma.

Los parámetros de AV, DV y DMV, se consideran marcadores válidos para representar la cantidad de vasos presentes en los cortes realizados a cada mioma, ya que hay correlación estadísticamente significativa entre estos parámetros y el número de vasos encontrados en los cortes de cada mioma. El AV y la DV presentan correlación con el número de vasos totales y el número de vasos grandes, y la DMV presenta correlación con el número de vasos pequeños y capilares.

En nuestro trabajo, encontramos diferencias cuantitativas entre mioma y miometrio normal; hay una mayor vascularización en el miometrio que en el mioma; encontrando en el miometrio una mayor AV, DV y DMV.

Estos resultados están en concordancia con los hallados por Poncelet et al.(266) que encuentran diferencias cuantitativas y cualitativas en la vascularización entre mioma y miometrio. Estos autores describen que el área vascular es significativamente menor en los miomas en comparación con el miometrio usando anti-CD34 ($p=0,018$).

El anti-Fvw y anti-CD34 muestran una densidad de microvascularización significativamente menor en los miomas ($p=0,0008$ y $p=0,0001$) y no se encuentran diferencias empleando anti-CD31.

Con el uso de anti-Fvw y anti-CD34 se observa de forma significativa una mayor área luminal en los miomas independientemente de la localización, lo que sugiere que los miomas presentan una vasodilatación intratumoral ($p=0,05$ y $p=0,02$) y no se encuentran diferencias empleando anti-CD31 (266).

Éste mismo autor, compara los miomas con sus homólogos malignos, los sarcomas uterinos (267). Mediante el uso de Ac. Fvw y Ac. CD34 se muestra una menor densidad de microvascularización en miomas y sarcomas que en miometrio. La densidad de microvascularización fue menor en miomas, y no hubo diferencias entre mioma y sarcoma (267).

En este estudio no se encontraron diferencias entre mioma, sarcoma y miometrio sano utilizando el marcador VEGF. No hay relación entre los resultados obtenidos con el uso de Fvw, CD34 y CD31, y los obtenidos con VEGF. (268).

Casey et al. (269) estudia la densidad de la microvascularización (DMV) en mioma y miometrio obteniendo los siguientes resultados : con el uso de CD31

demuestra que la DMV es mayor en el miometrio que en las regiones externas de los miomas grandes ($p < 0.05$), asimismo en los miomas pequeños aunque no estadísticamente significativo, empleando el CD34 no se encuentran diferencias. Con el uso de Fvw muestra que la DMV es mayor en el miometrio que en las regiones externas e internas de los miomas grandes ($p = 0.04$). Además muestra diferencias cuantitativas en la vascularización del mioma y miometrio, siendo el miometrio más vascularizado (269).

V.1. MARCADORES DE VASCULARIZACIÓN EMPLEADOS :

Para obtener información semicuantitativa de la vascularización de los miomas mediante IHQ, utilizamos en primer lugar la expresión del VEGF.

El VEGF es un mitógeno potente de la micro- y macrovascularización de arterias, venas y linfáticos(279).

Hay estudios (280) que demuestran un potente sinergismo entre VEGF y bFGF en la inducción de la vascularización. El VEGF también es conocido como factor de permeabilidad vascular (VPF), dado que es un factor que induce fenestración en las células endoteliales aumentando la permeabilidad (281). Así mismo produce la estimulación del transportador de hexosa y promueve la

expresión de VCAM-1 y ICAM-1 en las células endoteliales (282). El VEGF tiene efectos reguladores sobre ciertas células sanguíneas : promueven la quimiotáxis de los monocitos, inducen la formación de colonias de macrófagos-granulocitos y inhibición de células dendríticas inmaduras (283).

Actualmente se tiene la hipótesis de que el VEGF facilita el crecimiento de los tumores y evita la inducción de la respuesta inmunológica (283).

El gen del VEGF se organiza en 8 exones separados por 7 intrones, región de aproximadamente 14 kb localizada en el cromosoma 6p21,3. Existen 4 especies moleculares diferentes : 121, 165, 189 y 206 aminoácidos (284). Muchos mecanismos van a participar en la regulación de la expresión del gen, pero la hipoxia va a jugar un papel importante.

Existen semejanzas entre el mecanismo de regulación del VEGF y la eritropoyetina. Las citokinas y la diferenciación y transformación celular también van a regular la expresión del gen.

El VEGF no sólo es un regulador de la angiogénesis fisiológica (ovario, placenta, embriogénesis) sino que también está relacionado con procesos patológicos (278).

El VEGF está marcadamente elevado en la mayoría de los tumores. Se detectó una correlación entre la expresión del mRNA del VEGF y la vascularización de los tumores.

El VEGF tiene una mayor expresión en las células hipóxicas del tumor que en las áreas necróticas.

El mRNA del VEGF se expresa en las células tumorales y no en las células endoteliales a diferencia del mRNA del Flt-1 y KDR su receptor, que se expresan en las células endoteliales asociadas al tumor. Esto es debido a la hipótesis de que el VEGF es un mediador paracrino. Así pues, pacientes con VEGF + en el tumor tiene peor pronóstico que en aquellos con VEGF- en el tumor (282).

El VEGF, no sólo se expresó en las células endoteliales sino que también fue detectado con intensidad en las células musculares, de manera que al emplear la tinción se tiñe toda la muestra no siendo selectivo de vascularización.

Hay estudios que tras analizar la expresión del VEGF en el mioma y en el miometrio, no encuentran diferencias. También demuestran que no hay correlación entre la expresión del VEGF y los parámetros clínico-patológicos del mioma (270, 271).

Poncelet et al. (266) empleando como marcador el VEGF, no encontraron diferencias en la densidad de microvascularización entre mioma, miometrio y sarcoma, datos que no se correlacionan con los obtenidos con el uso de FvW, CD34 y CD31 que si encuentran diferencias (268).

Por todo ello, debido a la falta de especificidad del VEGF como marcador de vascularización en los miomas decidimos emplear el CD34 en nuestro estudio.

El CD34 es una glicoproteína superficial de función desconocida y es un marcador de células de origen hematopoyético. Este marcador puede también ser identificado en otros tipos celulares o progenitores endoteliales (285).

Se ha observado que al utilizar CD34 para teñir miometrio, la tinción esta aumentada en el fondo de la muestra indicando que tambien tiñe otros tipos celulares como celulas linfoides. En comparación con otros marcadores como el Factor VIII, el CD34 identifica vasos de menor calibre en el interior de los miomas grandes. Sin embargo, CD31 identifica mejor los vasos localizados en la zona externa de los miomas grandes y los vasos en los miomas pequeños. (269).

Poncelet et al. (266) refieren que el CD34 es el marcador que consigue unos resultados más reproducibles, y obtiene parámetros vasculares similares a los obtenidos con el FvW. Única desventaja que algunos trabajos encuentran a este marcador es que tiñe parte del neoplasma estromal, pero en este trabajo y en el nuestro no hubo ese problema debido a diferencias en la técnica de IHQ y en la dilución del anticuerpo empleado (270, 272, 273).

V.2. ECOGRAFIA PARA EVALUAR LA VASCULARIZACIÓN :

Los ultrasonidos con efecto Doppler pueden proporcionar información clínica relevante en relación con la angiogénesis mediante la medición de los flujos del tumor y el volumen vascular. Los ultrasonidos son capaces de obtener características estructurales y funcionales de la vascularización del tumor desde los estadios más tempranos mediante la medida de los cambios en las características vasculares a lo largo del tiempo. La ecografía es una técnica de bajo coste, no invasiva y bien tolerada por la paciente, sin embargo, pocos datos ecográficos son válidos en estadios muy tempranos de la angiogenesis, tiene limitaciones en la detección con Doppler de vasos pequeños de <100um de diámetro y flujos lentos < 1mm/s de flujo (274).

Para aumentar la sensibilidad y la especificidad de la imagen ecográfica-Doppler, en algunos estudios han empleado un contraste intravenoso que puede producir un aumento de 25 Db en la intensidad de la señal del flujo sanguíneo.

V.3. CONSIDERACIONES EN EL MANEJO DE LOS MIOMAS UTERINOS

:

William , et al. (274) publicó recientemente un artículo que revisa cual debería de ser el manejo actual de los miomas (96-236):

Las circunstancias individuales de cada mujer, los síntomas relacionados con el mioma y sus efectos sobre la calidad de vida, deseo ó no de preservar la fertilidad, y sus preocupaciones debería de ser considerado antes de recomendar un tratamiento. Con frecuencia existen múltiples opciones de tratamiento.

Para mujeres asintomáticas que desean embarazo, evaluar la cavidad uterina con sonografía con infusión salina, histeroscopia, ó RMN puede ser útil para obtener información sobre el impacto del mioma sobre la fertilidad. Si la cavidad no está deformada, los miomas no necesitan ser tratados, y debe intentarse el embarazo. Si la cavidad está deformada, la miomectomía histeroscópica ó abdominal puede ser considerada. La miomectomía laparoscópica puede ser ofrecida según la experiencia del cirujano con habilidad para cerrar el utero con múltiples capas.

Para las mujeres asintomáticas que no desean gestación, debería de adoptarse una actitud expectante.

Si el útero puede estar cerca al menos de uno de los uréteres en la pared pélvica, una ecografía renal ó una pielografía intravenosa debe de considerarse para descartar una hidronefrosis significativa. Quizás con mayor frecuencia que una vez por año, una visita puede preverse para revisar los síntomas del paciente y realizar un examen pélvico para evaluar la talla uterina. Si es necesario, realizar una ecografía para evaluar los ovarios.

Para las mujeres sintomáticas que desean mantener su fertilidad y tienen un sangrado anormal como su primer síntoma, un hemograma será útil para detectar anemia. Si está indicado, una evaluación del endometrio con una biopsia puede realizarse. Evaluar la cavidad con infusión salina, histeroscopia ó con RMN puede ayudar a determinar el tratamiento apropiado. Si la cavidad está deformada, miomectomía (histeroscópica ó abdominal) debe ser considerada. La miomectomía por laparoscopia puede ser ofrecida según la experiencia del cirujano. Si los síntomas de dolor ó presión aparecen, y si la cavidad uterina no se deforma, la miomectomía (abdominal ó laparoscópica) puede ser considerada. Si la cavidad está deformada, la miomectomía por vía abdominal debe ser

considerada. La miomectomía por laparoscopia puede ser ofrecida según la experiencia del cirujano.

Para las mujeres sintomáticas que no desean conservar la fertilidad, la actitud expectante puede ser considerado, si no desea ningún tratamiento en este momento. Una mujer sintomática perimenopáusicas puede mantenerse una actitud expectante hasta que llegue la menopausia, que es cuando los síntomas frecuentemente disminuyen.

Si se considera que el útero puede estar comprometiendo a los uréteres, la ecografía renal ó la pielografía intravenosa debe ser realizada. La presencia de una hidronefrosis significativa indica la necesidad de tratamiento. Síntomas sugestivos de sarcoma uterino (sangrado irregular, dolor pélvico, y crecimiento uterino) puede ser evaluado con RMN con gadolín y lactato deshidrogenada (235).

Si la metrorragia está presente, debe considerarse estudio endometrial con ecografía, biopsia endometrial ó legrado ginecológico. Si el endometrio es normal, un dispositivo intrauterino con levonorgestrel, miomectomía por laparoscopia ó ablación endometrial pueden ser tratamientos apropiados. La miomectomía (abdominal ó laparoscópica), la histerectomía (vaginal, laparoscópica ó abdominal) ó UAE

puede ser considerado. Para una mujer con mioma que debuta con dolor ó síntomas de presión. Miomectomía, histerectomía, UAE, o “focused ultrasound” (limitado por la talla y el número de miomas) puede ser considerado (236).

Para mujeres que eligen la histerectomía y que no tienen un riesgo alto de cáncer de ovario, la conservación de los ovarios debe ser considerada (274).

En nuestro estudio, fueron incluídas mujeres diagnosticadas de miomas uterinos por ecografía bidimensional y tridimensional que requerían tratamiento quirúrgico al ser sintomáticas.

Las pacientes podían presentar 1 ó más miomas y podían ser intramurales ó subserosos, excluimos los submucosos.

Eran miomas de dimensiones superiores a 6cm ó con crecimiento mayor al 20% en el último año, siendo sintomáticos dado que producían hipermenorreas, dolor en hipogastrio, síntomas miccionales.

El tratamiento quirúrgico aplicado fué la histerectomía con doble anexectomía en pacientes con edad superior a 45 años (57,7%) ó la histerectomía simple en pacientes con menos de 45 años (23%), si ya

consideraban cumplido su deseo reproductivo, ó la miomectomía si la paciente deseaba conservar el útero con fines reproductivos (19,3%).

En nuestro estudio, un 11,8% presentaron un familiar de primer grado diagnosticado de miomas. Todas ellas tuvieron como síntoma principal menorragias y no presentaron diferencias significativas en la vascularización del mioma en comparación con las pacientes sin antecedentes familiares de primer grado.

En un artículo publicado por Okolo, et al. (276) el 15% de las pacientes diagnosticadas de miomas, tenían un familiar de primer grado diagnosticado de miomas. Estos datos son similares a los de la población estudiada. Estas pacientes presentaron con mayor incidencia menorragias, dismenorrea, dispareunia, historia familiar de cáncer, presencia de múltiples miomas y una mayor expresión del VEGF-A en los miomas. En conclusión : la prevalencia familiar de miomas uterinos se encuentra asociado con diferencias clínicas y acontecimientos moleculares diferentes a aquellos encontrados cuando los miomas aparecen esporádicamente (276).

V.4. VASCULARIZACIÓN DE LOS MIOMAS :

En pocos años, la neo-angiogénesis y la vascularización se han considerado como factores destacados en el crecimiento de los tumores, especialmente de los malignos. Sin embargo, respecto a la vascularización de los miomas se sabe poco y hay controversia en los datos existentes. Desde las más tempranas publicaciones de Sampson (1912) (261), estudios usando inyecciones de color o radio-opaco mostrando las arterias y venas de los miomas.

Walocha, et al. (286) publicó en el 2003 un artículo sobre la vascularización de los miomas. Este estudio recoge que los miomas pequeños son significativamente menos vascularizados que el miometrio adyacente, pero que en los miomas grandes algunos autores refieren la presencia de un aumento de densidad de vasos sanguíneos (261, 244), sin embargo otros autores observan lo contrario (243). Recientes estudios sobre el flujo sanguíneo en los miomas (245, 246, 255, 254, 262), y sobre la cuantificación de la densidad vascular mediante tinción de secciones de miomas con inmunohistoquímica; como en nuestro estudio (241, 248), han mostrado resultados ambiguos.

Refieren en éste artículo (237-265), que la técnica de corrosión combinada con escaneado con microscopia electrónica (SEM) es el mejor método para valorar morfológicamente la red vascular (257). La inyección de resina en todos

los vasos y capilares, y SEM ofrece una alta resolución y casi una imagen 3D. El presente estudio se encarga de examinar la arquitectura vascular de los miomas y el proceso angiogénico de los miomas según su tamaño.

Estudiaron 22 úteros obtenidos de autopsias de mujeres de 22-71 años.

Se obtuvieron los siguientes resultados :

Los miomas de 1 a 3mm fueron la mayoría avasculares, estando rodeado por miometrio relativamente vascularizado con capilares y unos pocos vasos grandes. Ésta zona de miometrio no presenta diferencias sustanciales con la vascularización de otras áreas acupadas por miometrio normal. En los miomas más grandes >1cm, la densidad de los vasos de alrededor es mayor y contiene pocos vasos pequeños (capilares, arteriolas y arterias pequeñas).

Ocasionalmente, algún mioma contiene 1 ó 2 vasos grandes y tortuosas (usualmente arterias, a veces acompañado de vena) atravesando el tumor, pero raramente dan bifurcaciones en el territorio de la lesión.

Los miomas de >1cm contienen una caótica red de vasos sanguíneos, mayormente capilares, arteriolas y vénulas. 2 ó 3 arterias grandes penetran hacia las áreas centrales del tumor, llevando pocas ramas, ó múltiples arterias pequeñas y cortas suministrando al tumor desde la periferia ramificando relativamente pronto en arteriolas y capilares.

En las secciones histológicas rutinarias, los vasos grandes son frecuentemente observados en el tejido conectivo que separa los focos miomatosis. La densidad vascular de los miomas grandes fue variable, pero generalmente esto parece ser menor ó similar que el de las áreas de miometrio. Dentro de los tumores, los muy pequeños (1-2mm), con áreas avasculares son ocasionalmente penetradas por unos pocos capilares.

Una característica de los miomas grandes fue la cápsula vascular; una red vascular extremadamente densa en el borde entre el tumor y el miometrio de alrededor, frecuentemente separado desde el tejido miometrial por una estrecha hendidura avascular. Capilares, arteriolas y vénulas, tienden a formar raíles paralelos y fueron los componentes predominantes en esta red, aunque los vasos grandes fueron encontrados más frecuentemente que dentro del tumor. Las venas fueron frecuentemente aplastadas, mostrando signos de compresión por el tumor.

No se observaron anastomosis arteriovenosas en el material investigado.

En las publicaciones clásicas (244) se describió un sistema vascular del mioma como “una masa de proliferación arterial”. Las observaciones actuales no lo han confirmado, mostrando que las arterias no son el tipo de vaso que

predomina en el mioma (la técnica usada por Faulkner no visualizó capilares) y que la densidad vascular del mioma demostrada por SEM parece ser menor ó similar que el miometrio normal. Sin embargo, parece posible que la descripción de Faulker se refiera a la cápsula vascular, una zona de muy alta densidad vascular revelada con corrosión alrededor del tumor. Esta estructura no fue descrita explícitamente en previas publicaciones, aunque plexos venosos (243) ó plexos vasculares (238) fueron mencionados que ocurrían en la periferia del mioma. En un reciente estudio inmunohistoquímico/morfométrico, (241) refleja significativamente una mayor densidad de microvascularización en el miometrio adyacente que en los miomas pequeños y grandes. En su material, la cápsula vascular fue una característica constante de todos los miomas excepto en los más pequeños y alcanzó la mayor densidad de vasos sanguíneos en tumores grandes.

La técnica de corrosión no reveló las venas extremadamente dilatadas en el miometrio.

Los capilares presentes en el mioma tenían una apariencia típica. No encontraron capilares delgados con trayectos irregulares, observados en algunos tumores malignos en otro laboratorio con la misma técnica (240, 259). La relativa escasa densidad vascular en puntos del mioma con baja intensidad de angiogénesis es comparado con el rápido crecimiento de

neoplasma maligno en el que está acelerada la angiogénesis mostrando capilares anormales.

Concluyen que la arquitectura vascular de los miomas uterinos, la mayoría de la intensa angiogénesis, ocurre en la periferia del mioma. Los miomas producen una gran variedad de factores de crecimiento angiogénico. Estos factores influyen en la angiogénesis de los tumores no sólo dentro del mioma, donde el proceso puede ser obstruido por el carácter compacto del tejido del tumor, sino también en el miometrio de alrededor.

El factor bFGF y ADM (adrenomodulina) se encargan de promocionar la angiogénesis alrededor del mioma (258, 248).

ADM es producido por la hipoxia, una consecuencia natural de la avascularización del mioma pequeño, y esta expresión se correlaciona con la densidad vascular del mioma y del miometrio que aguanta el mioma. Esto sugiere que está estimulada la angiogénesis del miometrio de alrededor (248). El gradiente de concentración del factor que es máximo en la periferia del tumor, debe ser el responsable de la formación de la cápsula vascular

alrededor del tumor. Grandes cantidades del bFGF son almacenadas en la matriz extracelular del mioma (258).

Los miomas pequeños tienen vasos sanguíneos pre-existentes, que inducen su regresión, produciendo zonas avasculares. Sucesivamente, la densidad de los vasos sanguíneos aumenta alrededor del mioma y éste crece en talla, nuevos vasos penetran en el tumor desde la perifería donde la cápsula vascular está siendo formada, y proporciona la red vascular observada dentro de los miomas grandes.

Éste concepto no está de acuerdo con las primeras sugerencias (243) que aseguraban que el aporte vascular del mioma representa una expansión de la ya pre-existente área de miometrio. Esto se corresponde sin embargo con la reciente propuesta del modelo de angiogénesis en los factores de crecimiento (252) : la vascularización preexistente es lo que primero alimenta al tumor, después regresa y la angiogénesis comienza en la periferia del tumor permitiendo la invasión de nuevos vasos dentro del tumor que promocionará su crecimiento (276).

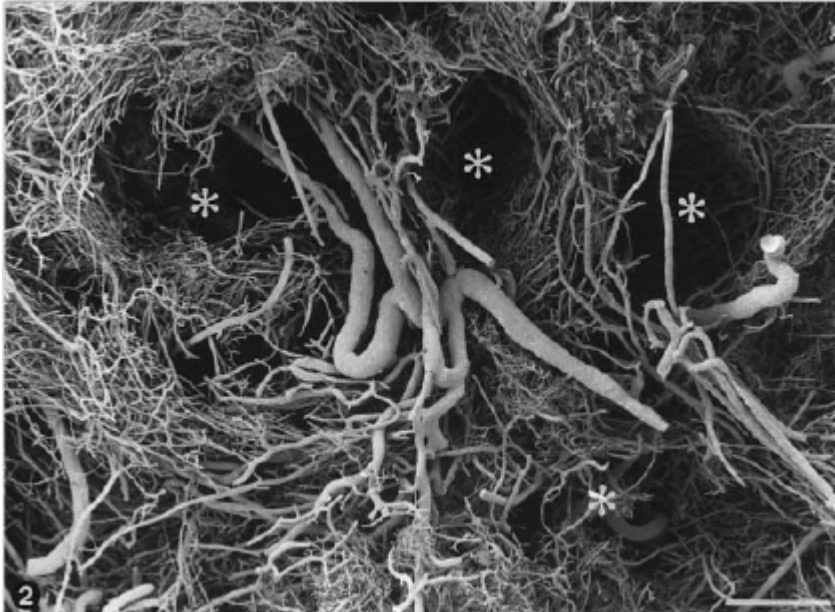


Fig. 4 miomas pequeños avasculares (2mm) rodeado de miometrio vascularizado



Fig. Mioma grande (4mm) con unos pocos vasos invadiendo el tumor desde la periferia. Presencia de la cápsula vascular rodeando el mioma.

V. CONCLUSIONES

1. Los índices obtenidos mediante Ecografía Doppler 3D expresan adecuadamente la cantidad de vascularización presente en los miomas, siendo un método no invasivo válido para cuantificar la vascularización sin necesidad de técnicas invasivas.
2. Los parámetros de Área Vascular (AV), Densidad Vascular (DV) y Densidad de Microvascularización (DMV), se consideran marcadores válidos para representar la cantidad de vasos presentes en los cortes realizados a cada mioma.
3. Encontramos una mayor vascularización en el miometrio normal (no patológico) que en el mioma.
4. El CD34 es mejor marcador de vascularización en los miomas que el VEGF.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981;36:433–45.
- 2) Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science* 2005;308:1589–92.
- 3) Stewart EA, Friedman AJ, Peck K, Nowak RA. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:900–6.
- 4) Ferenczy A, Richart RM, Okagaki T. A comparative ultrastructural study of leiomyosarcoma, cellular leiomyoma, and leiomyoma of the uterus. *Cancer* 1971;28:1004–18.
- 5) Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:637–41.
- 6) Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435–8.
- 7) Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–7.
- 8) Myers E, Barber M, Couchman G, Datta S, Gray R, Gustilo-Ashby T, et al. Management of uterine fibroids. Vol. 1. AHRQ Evidence Reports, no. 24. AHRQ publication no. 01-E052, July 2001.
- 9) Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037–54.
- 10) Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, Kimura T, Nobunaga T, Kanai T, et al. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:204–8.
- 11) Ligon AH, Morton CC. Genetics of uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;28:235–45.

- 12) Lee EJ, Kong G, Lee SH, Rho SB, Park CS, Kim BG, et al. Profiling of differentially expressed genes in human uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:146–54.
- 13) Quade BJ, Wang TY, Sornberger K, Dal Cin P, Mutter GL, Morton CC. Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;40:97–108.
- 14) Cook JD, Walker CL. Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation. *Semin Reprod Med* 2004;22:105–11.
- 15) Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjoblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4092–6.
- 16) Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999;14:2844–50.
- 17) Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:89–96.
- 18) Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, 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.
- 19) Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestone RU486: dose-response effect. *Fertil Steril* 1995;64:187–90.
- 20) Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70:432–9.
- 21) Cramer SF, Marchetti C, Freedman J, Padela A. Relationship of myoma cell size and menopausal status in small uterine leiomyomas. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1448–53.

- 22) Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 5):821–7.
- 23) Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;51:127–31.
- 24) Okolo SO, Gentry CC, Perrett CW, Maclean AB. Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features. *Hum Reprod* 2005;20:2321–4.
- 25) Treloar SA, Martin NG, Dennerstein L, Raphael B, Heath AC. Pathways to hysterectomy: insights from longitudinal twin research. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:82–8.
- 26) Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997;90:967–73.
- 27) Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996;41:483–90.
- 28) Al-Hendy A, Salama SA. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with increased uterine leiomyoma risk in different ethnic groups. *J Soc Gynecol Invest* 2006;13:136–44.
- 29) Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:359–62.
- 30) Shikora SA, Niloff JM, Bistran BR, Forse RA, Blackburn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991;7:251–5.
- 31) Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999;94:395–8.
- 32) Wyshak G, Frisch RE, Albright NL, Albright TE, Schiff I. Lower prevalence of benign diseases of the breast and benign tumours of the reproductive system among former college athletes compared to nonathletes. *Br J Cancer* 1986;54:841–5.

- 33) Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health* 1996;86:858–62.
- 34) Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 1992;79:430–3.
- 35) Ratner H. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1027.
- 36) Palomba S, Sena T, Morelli M, Noia R, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:199–201.
- 37) Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001;76:38–43.
- 38) Yang CH, Lee JN, Hsu SC, Kuo CH, Tsai EM. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women a 3-year study. *Maturitas* 2002;43:35–9.
- 39) Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Scholes D, Schwartz SM. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause* 2004;11:214–22.
- 40) Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996;7:440–2.
- 41) Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:909–14.
- 42) Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology* 2003;14:247–50.
- 43) Cesen-Cummings K, Houston KD, Copland JA, Moorman VJ, Walker CL, Davis BJ. Uterine leiomyomas express myometrial contractile-associated proteins involved in pregnancy-related hormone signaling. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10:11–20.

- 44) Burbank F. Childbirth and myoma treatment by uterine artery occlusion: do they share a common biology? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:138–52.
- 45) Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986;46:232–6.
- 46) Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med* 1986; 315:1305–9.
- 47) Daniel M, Martin AD, Drinkwater DT. Cigarette smoking, steroid hormones, and bone mineral density in young women. *Calcif Tissue Int* 1992;50:300–5.
- 48) Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women’s Health Study. *Hum Reprod* 2004;19:1746–54.
- 49) Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, et al. Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 2003;423:545–50.
- 50) Stewart EA, Nowak RA. New concepts in the treatment of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1998;92:624–7.
- 51) Munro MG, Lukes AS. Abnormal uterine bleeding and underlying hemostatic disorders: report of a consensus process. *Fertil Steril* 2005;84:1335–7.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. Venous changes in the endometrium of myomatous uteri. *Obstet Gynecol* 1971;38:743–51.
- 55) Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. The vascular patterns in myomatous uteri. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970;77:967–75.

- 56) Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril* 2003;80:1488–94.
- 57) Langer R, Golan A, Neuman M, Schneider D, Bukovsky I, Caspi E. The effect of large uterine fibroids on urinary bladder function and symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1139–41.
- 58) Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril* 2003;79:120–7.
- 59) DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002;100:3–7.
- 60) Davis BJ, Davis B. Uterine leiomyoma longitudinal interventions studies: the fibroid growth. Presented at National Institutes of Health 2nd International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research, February 24–25, Bethesda, Maryland.
- 61) Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414–8.
- 62) Boutselis JG, Ullery JC. Sarcoma of the uterus. *Obstet Gynecol* 1962;20:23–35.
- 63) Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecol Oncol* 2004;93:204–8.
- 64) Cantuaria GH, Angioli R, Frost L, Duncan R, Penalver MA. Comparison of bimanual examination with ultrasound examination before hysterectomy for uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1998;92:109–12.
- 65) American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins, Gynecology. ACOG practice bulletin. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Number 16, May 2000 (replaces educational bulletin number 192, May 1994). *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:285–93.

- 66) Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:409–15.
- 67) Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2001;76:350–7.
- 68) Dueholm M, Lundorf E, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F, Laursen H. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2002;17:195–200.
- 69) Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril* 2001;76:588–94.
- 70) Dueholm M, Lundorf E, Olesen F. Imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium in premenopausal patients before minimally invasive surgery. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:388–403.
- 71) Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPAcontrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:354–61.
- 72) Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:483–91.
- 73) Cooper NP, Okolo S. Fibroids in pregnancy—common but poorly understood. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:132–8.
- 74) 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.
- 75) Muram D, Gillieson M, Walters JH. Myomas of the uterus in pregnancy: ultrasonographic follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:16–9.
- 76) Rosati P, Exacoustos C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. *J Ultrasound Med* 1992;11:511–5.

- 77) Lev-Toaff AS, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Arenson RL, Toaff ME. Leiomyomas in pregnancy: sonographic study. *Radiology* 1987;164:375–80.
- 78) Katz VL, Dotters DJ, Droegemeuller W. Complications of uterine leiomyomas in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;73:593–6.
- 79) Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006;107:376–82.
- 80) Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000;95:764–9.
- 81) Joo JG, Inovay J, Silhavy M, Papp Z. Successful enucleation of a necrotizing fibroid causing oligohydramnios and fetal postural deformity in the 25th week of gestation. A case report. *J Reprod Med* 2001;46:923–5.
- 82) Graham JM Jr. The association between limb anomalies and spatially restricting uterine environments. *Prog Clin Biol Res* 1985;163C:99–103.
- 83) Romero R, Chervenak FA, DeVore G, Tortora M, Hobbins JC. Fetal head deformation and congenital torticollis associated with a uterine tumor. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:839–40.
- 84) Chuang J, Tsai HW, Hwang JL. Fetal compression syndrome caused by myoma in pregnancy: a case report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:472–3.
- 85) Palerme GR, Friedman EA. Rupture of the gravid uterus in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:571–6.
- 86) Garnet JD. Uterine rupture during pregnancy. an analysis of 133 patients. *Obstet Gynecol* 1964;23:898–905.
- 87) Pelosi MA 3rd, Pelosi MA. Spontaneous uterine rupture at thirty-three weeks subsequent to previous superficial laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1547–9.
- 88) Hasbargen U, Summerer-Moustaki M, Hillemanns P, Scheidler J, Kimmig R, Hepp H. Uterine dehiscence in a nullipara, diagnosed by MRI, following use of unipolar electrocautery during laparoscopic myomectomy: case report. *Hum Reprod* 2002;17:2180–2.

- 89) Lieng M, Istre O, Langebrekke A. Uterine rupture after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:92–3.
- 90) Dubuisson JB, Chavet X, Chapron C, Gregorakis SS, Morice P. Uterine rupture during pregnancy after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1995;10:1475–7.
- 91) Harris WJ. Uterine dehiscence following laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol* 1992;80:545–6.
- 92) Hockstein S. Spontaneous uterine rupture in the early third trimester after laparoscopically assisted myomectomy. A case report. *J Reprod Med* 2000;45:139–41.
- 93) Oktem O, Gokaslan H, Durmusoglu F. Spontaneous uterine rupture in pregnancy 8 years after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:618–21.
- 94) Asakura H, Oda T, Tsunoda Y, Matsushima T, Kaseki H, Takeshita T. A case report: change in fetal heart rate pattern on spontaneous uterine rupture at 35 weeks gestation after laparoscopically assisted myomectomy. *J Nippon Med Sch* 2004;71:69–72.
- 95) Banas T, Klimek M, Fugiel A, Skotniczny K. Spontaneous uterine rupture at 35 weeks' gestation, 3 years after laparoscopic myomectomy, without signs of fetal distress. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:527–30.
- 96) Grande N, Catalano GF, Ferrari S, Marana R. Spontaneous uterine rupture at 27 weeks of pregnancy after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:301.
- 97) Malberti S, Ferrari L, Milani R. Spontaneous uterine rupture in the third trimester of gestation after laparoscopic myomectomy. A case report [article in Italian]. *Minerva Ginecol* 2004;56:479–80.
- 98) Rowe MK, Kanouse DE, Mittman BS, Bernstein SJ. Quality of life among women undergoing hysterectomies. *Obstet Gynecol* 1999;93: 915–21.
- 99) Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Obstet Gynecol* 2002;100:8–17.
- 100) Parker W. Etiology, Symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fert Steril* 2007;87:725–36.

- 101) Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a doubleblind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group. *Obstet Gynecol* 1991;77:720–5.
- 102) Gregoriou O, Konidaris S, Botsis D, Papadias C, Makrakis E, Creatsas G. Long term effects of Tibolone on postmenopausal women with uterine myomas. *Maturitas* 2001;40:95–9.
- 103) 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.
- 104) Cramer SF, Marchetti C, Freedman J, Padela A. Relationship of myoma cell size and menopausal status in small uterine leiomyomas. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1448–53.
- 105) Ylikorkala O, Pekonen F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1986;68:10–2.
- 106) Matta WH, Stabile I, Shaw RW, Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril* 1988;49:1083–5.
- 107) Di Lieto A, De Falco M, Pollio F, Mansueto G, Salvatore G, Somma P, et al. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:123–8.
- 108) Coddington CC, Collins RL, Shawker TH, Anderson R, Loriaux DL, Winkel CA. Long-acting gonadotropin hormone-releasing hormone analog used to treat uteri. *Fertil Steril* 1986;45:624–9.
- 109) Matta WH, Shaw RW, Nye M. Long-term follow-up of patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist buserelin. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:200–6.
- 110) 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.
- 111) Broekmans FJ. GnRH agonists and uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 1996;11(Suppl 3):3–25.

- 112) Costantini S, Anserini P, Valenzano M, Remorgida V, Venturini PL, De Cecco L. Luteinizing hormone-releasing hormone analog therapy of uterine fibroid: analysis of results obtained with buserelin administered intranasally and goserelin administered subcutaneously as a monthly depot. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;37:63–9.
- 113) 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.
- 114) 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.
- 115) Leather AT, Studd JW, Watson NR, Holland EF. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with “add-back” estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993;81:104–7.
- 116) 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 progestin “add-back” for 2 years. *Hum Reprod* 1994;9:1618–25.
- 117) Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year followup. *Fertil Steril* 2000;74:964–8.
- 118) Mukherjee T, Barad D, Turk R, Freeman R. A randomized, placebocontrolled study on the effect of cyclic intermittent etidronate therapy on the bone mineral density changes associated with six months of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:105–9.
- 119) 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.

- 120) Palomba S, Morelli M, Di Carlo C, Noia R, Pellicano M, Zullo F. Bone metabolism in postmenopausal women who were treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone. *Fertil Steril* 2002;78:63–8.
- 121) Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217–23.
- 122) Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001;76:38–43.
- 123) Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002;109:1097–108.
- 124) Stovall TG, Muneyyirci-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.
- 125) Stovall TG, Ling FW, Henry LC, Woodruff MR. A randomized trial evaluating leuprolide acetate before hysterectomy as treatment for leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1420–3 [discussion 1423–5].
- 126) de Aloysio D, Altieri P, Pretolani G, Romeo A, Paltrinieri F. The combined effect of a GnRH analog in premenopause plus postmenopausal estrogen deficiency for the treatment of uterine leiomyomas in perimenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1995;39:115–9.
- 127) Flierman PA, Oberye 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.
- 128) Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestone RU486: dose-response effect. *Fertil Steril* 1995;64:187–90.

- 129) Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2004;103:1331–6.
- 130) Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelvemonth safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:227–33.
- 131) Chwalisz K, DeManno D, Garg R, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Stickler T. Therapeutic potential for the selective progesterone receptor modulator asoprisnil in the treatment of leiomyomata. *Semin Reprod Med* 2004;22:113–9.
- 132) Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003;79:1194–8.
- 133) Mehl-Madrona L. Complementary medicine treatment of uterine fibroids: a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2002;8:34–6. 38–40, 42,44–6.
- 134) Sakamoto S, Yoshino H, Shirahata Y, Shimodairo K, Okamoto R. Pharmacotherapeutic effects of kuei-chih-fu-ling-wan (keishi-bukuryo-gan) on human uterine myomas. *Am J Chin Med* 1992;20:313–7.
- 135) Nowak RA. Novel therapeutic strategies for leiomyomas: targeting growth factors and their receptors. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 5):849–53.
- 136) Shozu M, Murakami K, Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med* 2004;22:51–60.
- 137) Lee BS, Margolin SB, Nowak RA. Pirfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:219–23.
- 138) Young SL, Al-Hendy A, Copland JA. Potential nonhormonal therapeutics for medical treatment of leiomyomas. *Semin Reprod Med* 2004;22:121–30.
- 139) Berkeley AS, DeCherney AH, Polan ML. Abdominal myomectomy and subsequent fertility. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156:319–22.
- 140) Egwuatu VE. Fertility and fetal salvage among women with uterine leiomyomas in a Nigerian Teaching Hospital. *Int J Fertil* 1989;34:

341–6.

- 141) Ikpeze OC, Nwosu OB. Features of uterine fibroids treated by abdominal myomectomy at Nnewi, Nigeria. *J Obstet Gynaecol* 1998;18: 569–71.
- 142) LaMorte AI, Lalwani S, Diamond MP. Morbidity associated with abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol* 1993;82:897–900.
- 143) Sirjusingh A, Bassaw B, Roopnarinesingh S. The results of abdominal myomectomy. *West Indian Med J* 1994;43:138–9.
- 144) Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, Pesole A, Ferrari L, Crosignani PG. Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 1999;72:109–14.
- 145) Goodwin SC, Bradley LD, Lipman JC, Stewart EA, Nosher JL, Sterling KM, et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: a multicenter comparative study. *Fertil Steril* 2006;85:14–21.
- 146) Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990–1997. *Obstet Gynecol* 2002;99:229–34.
- 147) Bonney V. The technique and results of myomectomy. *Lancet* 1931;220:171–7.
- 148) Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414–8.
- 149) Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Uterine size and risk of complications among women undergoing abdominal hysterectomy for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996;87:539–43.
- 150) Sawin SW, Pilevsky ND, Berlin JA, Barnhart KT. Comparability of perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1448–55.
- 151) West S, Ruiz R, Parker WH. Abdominal myomectomy in women with very large uterine size. *Fertil Steril* 2006;85:36–9.
- 152) IversonREJr, Chelmond D, Strohbahn K, Waldman L, Evantash EG. Relative morbidity of abdominal hysterectomy and myomectomy for management of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996;88:415–9.

- 153) Ehigiegba A, Ande A, Ojobo S. Myomectomy during Cesarean section. *Int J Gynecol Obstet* 2001;75:21–5.
- 154) Roman AS, Tabsh KM. Myomectomy at time of cesarean delivery: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:14.
- 155) Wurnig C, Schatz K, Noske H, Hemon Y, Dahlberg G, Josefsson G, et al. Subcutaneous low-dose epoetin beta for the avoidance of transfusion in patients scheduled for elective surgery not eligible for autologous blood donation. *Eur Surg Res* 2001;33:303–10.
- 156) Sesti F, Ticconi C, Bonifacio S, Piccione E. Preoperative administration of recombinant human erythropoietin in patients undergoing gynecologic surgery. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:1–5.
- 157) Frederick J, Fletcher H, Simeon D, Mullings A, Hardie M. Intramyometrial vasopressin as a haemostatic agent during myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:435–7.
- 158) Ginsburg ES, Benson CB, Garfield JM, Gleason RE, Friedman AJ. The effect of operative technique and uterine size on blood loss during myomectomy: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1993;60:956–62.
- 159) Guarnaccia MM, Rein MS. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44:385–400.
- 160) Igarashi M. Value of myomectomy in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1993;59:1331–2 [author reply 1332–3].
- 161) Walocha JA, Litwin JA, Miodonski AJ. Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy. *Hum Reprod* 2003;18:1088–93.
- 162) Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996;66:904–10.
- 163) Yamada T, Ikeda A, Okamoto Y, Okamoto Y, Kanda T, Ueki M. Intraoperative blood salvage in abdominal simple total hysterectomy for uterine myoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59:233–6.

- 164) Parker WH, Rodi IA. Patient selection for laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;2:23–6.
- 165) 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;174:654–8.
- 166) Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15:2663–8.
- 167) Malzoni M, Rotond M, Perone C, Labriola D, Ammaturo F, Izzo A, et al. Fertility after laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: operative technique and preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:79–82.
- 168) Andrei B, Crovini G, Rosi A. Uterine myomas: pelviscopic treatment. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999;26:44–6.
- 169) Koh C, Janik G. Laparoscopic myomectomy: the current status. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:295–301.
- 170) Agarwala N, Liu CY. Safe entry techniques during laparoscopy: left upper quadrant entry using the ninth intercostal space—a review of 918 procedures. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:55–61.
- 171) Nisolle M, Smets M, Malvaux V, Anaf V, Donnez J. Laparoscopic myolysis with the Nd:YAG laser. *J Gynecol Surg* 1993;9:95–9.
- 172) Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Exacoustos C, Piredda A, Sorrenti G, et al. Directed laparoscopic cryomyolysis for symptomatic leiomyomata: one-year follow up. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:343–6.
- 173) Donnez J, Squifflet J, Polet R, Nisolle M. Laparoscopic myolysis. *Hum Reprod Update* 2000;6:609–13.
- 174) Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C, Kreiker G, Norgaard C. Second look after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1998;13:2102–6.
- 175) Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. 1999;(2):CD000475.

- 176) Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993;82:213–5.
- 177) Mais V, Ajossa S, Piras B, Guerriero S, Marongiu D, Melis GB. Prevention of de-novo adhesion formation after laparoscopic myomectomy: a randomized trial to evaluate the effectiveness of an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Hum Reprod* 1995;10: 3133–5.
- 178) Tsuji S, Takahashi K, Yomo H, Fujiwara M, Kita N, Takebayashi K, et al. Effectiveness of antiadhesion barriers in preventing adhesion after myomectomy in patients with uterine leiomyoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123:244–8.
- 179) Bulletti C, Polli V, Negrini V, Giacomucci E, Flamigni C. Adhesion formation after laparoscopic myomectomy. *JAm Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3:533–6.
- 180) Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertil Steril* 2000;73:197–204.
- 181) Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:483–91.
- 182) Cravello L. [Indications and modalities of surgical treatment for submucosal myomas]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;28: 748–52.
- 183) 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.
- 184) 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.
- 185) Indman PD. Hysteroscopic treatment of menorrhagia associated with uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1993;81:716–20.
- 186) Mints M, Radestad A, Rylander E. Follow up of hysteroscopic surgery for menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:435–8.

- 187) Lomano J. Endometrial ablation for the treatment of menorrhagia: a comparison of patients with normal, enlarged, and fibroid uteri. *Lasers Surg Med* 1991;11:8–12.
- 188) Glasser MH, Zimmerman JD. The HydroThermAblator system for management of menorrhagia in women with submucous myomas: 12- to 20-month follow-up. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:521–7.
- 189) Goodwin SC, Walker WJ. Uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:315–20.
- 190) Unger JB, Paul R, Caldito G. Hysterectomy for the massive leiomyomatous uterus. *Obstet Gynecol* 2002;100:1271–5.
- 191) Stovall TG, Summitt RL Jr, Bran DF, Ling FW. Outpatient vaginal hysterectomy: a pilot study. *Obstet Gynecol* 1992;80:145–9.
- 192) Summitt RL Jr, Stovall TG, Lipscomb GH, LingFW. Randomized comparison of laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with standard vaginal hysterectomy in an outpatient setting. *Obstet Gynecol* 1992;80:895–901.
- 193) Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbott J, 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.
- 194) Kovac SR. Hysterectomy outcomes in patients with similar indications. *Obstet Gynecol* 2000;95:787–93.
- 195) Marana R, Busacca M, Zupi E, Garcea N, Paparella P, Catalano GF. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:270–5.
- 196) Munro MG, Parker WH. A classification system for laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993;82:624–9.
- 197) Wattiez A, Soriano D, Fiaccavento A, Canis M, Botchorishvili R, Pouly J, et al. Total laparoscopic hysterectomy for very enlarged uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:125–30.

- 198) Lissoni A, Cormio G, Bonazzi C, Perego P, Lomonico S, Gabriele A, et al. Fertility-sparing surgery in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:348–50.
- 199) Malone L. Myomectomy: recurrence after removal of solitary and multiple myomas. *Obstet Gynecol* 1969;34:200–3.
- 200) Olive DL. Review of the evidence for treatment of leiomyomata. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 5):841–3.
- 201) Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, Dubuisson JB. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum Reprod Update* 2000;6: 595–602.
- 202) Fedele L, Parazzini F, Luchini L, Mezzopane R, Tozzi L, Villa L. Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonographic study. *Hum Reprod* 1995;10:1795–6.
- 203) Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435–8.
- 204) Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997;90:967–73.
- 205) Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, Villa L. Risk of recurrence after myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:385–9.
- 206) Vavala V, Lanzone A, Monaco A, Scribanti A, Guida C, Mancuso S. Postoperative GnRH analog treatment for the prevention of recurrences of uterine myomas after myomectomy. A pilot study. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:251–4.
- 207) Dadak C, Feiks A. [Organ-sparing surgery of leiomyomas of the uterus in young females]. *Zentralbl Gynakol* 1988;110:102–6.
- 208) Rosenfeld DL. Abdominal myomectomy for otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 1986;46:328–30.
- 209) Brown AB, Chamberlain R, Te Linde RW. Myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1956;71:759–63.
- 210) Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Cucinelli F, Mancuso S, Lanzone A. Longterm results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2001;16:770–4.

- 211) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89:305–18.
- 212) Myers ER, Goodwin S, Landow W, Mauro M, Peterson E, Pron G, et al. Prospective data collection of a new procedure by a specialty society: the FIBROID registry. *Obstet Gynecol* 2005;106:44–51.
- 213) Committee on Gynecologic Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2004;103:403–4.
- 214) Spies JB, Sacks D. Credentials for uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:111–3.
- 215) Zupi E, Pocek M, Dauri M, Marconi D, Sbracia M, Piccione E, et al. Selective uterine artery embolization in the management of uterine myomas. *Fertil Steril* 2003;79:107–11.
- 216) Worthington-Kirsch RL, Popky GL, Hutchins FL Jr. Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: quality-of-life assessment and clinical response. *Radiology* 1998;208:625–9.
- 217) Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG* 2002;109:1262–72.
- 218) 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.
- 219) Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, de Blok S, Birnie E, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): periand postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1618–29.
- 220) Agency for Healthcare Research and Quality. HCUPnet, National Inpatient Sample. Available at: <http://hcup.ahrq.gov/HCUPnet.asp>. Last accessed March 16, 2006.
- 221) Ryu RK, Chrisman HB, Omary RA, Miljkovic S, Nemcek AA Jr, Saker MB, et al. The vascular impact of uterine artery embolization:

- prospective sonographic assessment of ovarian arterial circulation. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:1071–4.
- 222) Tropeano G, Di Stasi C, Litwicka K, Romano D, Draisci G, Mancuso S. Uterine artery embolization for fibroids does not have adverse effects on ovarian reserve in regularly cycling women younger than 40 years. *Fertil Steril* 2004;81:1055–61.
- 223) Kawamura N, Ichimura T, Ito F, Shibata S, Takahashi K, Tsujimura A, et al. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer* 2002;94:1713–20.
- 224) Worthington-Kirsch RL, Hughes LA. Uterine artery embolization—vascular anatomic considerations and procedure techniques. In: Tulandi T, ed. *Uterine fibroids*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2003:83–90.
- 225) Goldberg J, Pereira L, Berghella V, Diamond J, Darai E, Seiner P, et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:18–21.
- 226) Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:67–76.
- 227) Ornan D, White R, Pollak J, Tal M. Pelvic embolization for intractable postpartum hemorrhage: long-term follow-up and implications for fertility. *Obstet Gynecol* 2003;102:904–10.
- 228) Shashoua AR, Stringer NH, Pearlman JB, Behmaram B, Stringer EA. Ischemic uterine rupture and hysterectomy 3 months after uterine artery embolization. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:217–20.
- 229) De Iaco PA, Muzzupapa G, Golfieri R, Ceccarini M, Roset B, Baroncini S. A uterine wall defect after uterine artery embolization for symptomatic myomas. *Fertil Steril* 2002;77:176–8.
- 230) Godfrey CD, Zbella EA. Uterine necrosis after uterine artery embolization for leiomyoma. *Obstet Gynecol* 2001;98:950–2.
- 231) Dickner SK, Cooper JM, Diaz D. A nonincisional, Doppler-guided transvaginal approach to uterine artery identification and control of uterine perfusion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:55–8.

- 232) Vilos GA, Vilos EC, Romano W, Abu-Rafea B. Temporary uterine artery occlusion for treatment of menorrhagia and uterine fibroids using an incisionless Doppler-guided transvaginal clamp: case report. *Hum Reprod* 2006;21:269–71.
- 233) Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:48–54.
- 234) Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gastout B, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006;85:22–9.
- 235) Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:354–61.
- 236) Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2005;106:219–26.
- 237) Arici, A. and Sozen, I. (2000) Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates @bronectin expression and cell proliferation. *Fertil. Steril.*, 73, 1006±1011.
- 238) Awataguchi, K. (1982) Studies on the angioarchitecture of uterine myoma [in Japanese]. *Nippon Ika Daigaku Zasshi*, 49, 225±232.
- 239) Banya, Y., Ushiki, T., Takagane, H., Aoki, H., Kubo, T., Ohhori, T. and Ide, C. (1989) Two circulatory routes within the human corpus cavernosum penis: a scanning electron microscopic study of corrosion casts. *J. Urol.*, 142, 879±883.
- 240) Bugajski, A., Nowogrodzka-ZagoÂrska, M., LenÄko, J. and MiodonÂski, A.J. (1989) Angiomorphology of the human renal clear cell carcinoma. A light and scanning electron microscopic study. *Virchows Arch. A*, 415, 103±113.
- 241) Casey, R., Rogers, P.A.W. and Vollenhoven, B.J. (2000) An immunohistochemical analysis of @broid vasculature. *Hum. Reprod.*, 15,1469±1475.

- 242) Dixon, D., He, H. and Haseman, J.K. (2000) Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ. Health Perspect.*, 108 (Suppl. 5), 797±802.
- 243) Farrer-Brown, G., Beilby, J.O.W. and Tarbit, M.H. (1970) The vascular patterns in myomatous uteri. *J. Obstet. Gynecol.*, 77, 967±975.
- 244) Faulkner, R.L. (1944) The blood vessels of the myomatous uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 47, 185±197.
- 245) Forssman, L. (1976a) Blood flow in myomatous uteri as measured by intraarterial ¹³³Xenon. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 55, 21±24.
- 246) Forssman, L. (1976b) Distribution of blood flow in myomatous uteri as measured by locally injected ¹³³Xenon. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 55, 101±104.
- 247) Gentry, C.C., Okolo, S.O., Fong, L.F.W.T., Crow, J.C., Maclean, A.B. and Perrett, C.W. (2001) Quantification of vascular endothelial growth factor-A in leiomyomas and adjacent myometrium. *Clin. Sci.*, 101, 691±695.
- 248) Hague, S., Zhang, L., Oehler, M.K., Manek, S., MacKenzie, I.Z., Bicknell, R. and Rees, M.C.P. (2000) Expression of hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density. *Clin. Cancer Res.*, 6, 2808±2814.
- 249) Harrison-Woolrych, M.L., Charnock-Jones, D.S. and Smith, S.K. (1994) Quantification of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor in human myometrium and leiomyomata. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1179±1184.
- 250) Harrison-Woolrych, M.L., Sharkey, A.M., Charnock-Jones, D.S. and Smith, S.K. (1995) Localization and quantification of vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in human myometrium and leiomyomata. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 1853±1858.
- 251) Holash, J., Masonpierre, P.C., Compton, D., Boland, P., Alexander, C.R., Zagzag, D., Yancopoulos, G.D. and Wiegand, S.J. (1999a) Vessel cooption, regression and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science*, 284, 1994±1998.
- 252) Holash, J., Wiegand, S.J. and Yancopoulos, G.D. (1999b) New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene*, 18, 5356±5362.

- 253) Hong, T., Shimada, Y., Uchida, S., Itami, A., Li, Z., Ding, Y., Kaganoi, J., Komoto, I., Sakurai, T. and Imamura, M. (2001) Expression of angiogenic factors and apoptotic factors in leiomyosarcoma and leiomyoma. *Int. J. Mol. Med.*, 8, 141±148.
- 254) Huang, S.C., Yu, C.H., Huang, R.T., Hsu, K.F., Tsai, Y.C. and Chou, C.Y. (1996) Intratumoral blood flow in uterine myoma correlated with a lower tumor size and volume but not correlated with cell proliferation or angiogenesis. *Obstet. Gynecol.*, 87, 1019±1024.
- 255) Kurjak, A., Kupesic-Urek, S. and Miric, D. (1992) The assesment of benign uterine tumor vascularization by transvaginal color Doppler. *Ultrasound Med. Biol.*, 18, 645±649.
- 256) Lametschwandtner, A., MiodonÂski, A. and Simonsberger, P. (1980) On the prevention of specimen charging in scanning electron microscopy of vascular corrosion casts by attaching conductive bridges. *Mikroskopie*, 36, 270±273.
- 257) Lametschwandtner, A., Lametschwandtner, U. and Weiger, T. (1990) Scanning electron microscopy of vascular corrosion castsÐtechnique and application: updated review. *Scanning Microsc.*, 4, 889±941.
- 258) Mangrulkar, R.S., Ono, M., Ishikawa, M., Takashima, S., Klagbrun, M. and Nowark, R.A. (1995) Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium. *Biol. Reprod.*, 53, 636±646.
- 259) MiodonÂski, A.J., Bugajski, A., Litwin, J.A. and Piasecki, Z. (1998) Vascular architecture of human urinary bladder carcinoma: a SEM study of corrosion casts. *Virchows Arch.*, 433, 145±151.
- 260) Murakami, T., Fujita, T., Tanaka, T., Tsubouchi, M., Tsubouchi, Y., Taguchi, T., Ohtsuka, A. and Kikuta, A. (1994) Microcirculatory patterns in human pancreas: supplementary observations of vascular casts by scanning electron microscopy. *Arch. Histol. Cytol.*, 57, 9±16.
- 261) Sampson, J.A. (1912) The influence of myomata on the blood supply of the uterus, with special reference to abnormal uterine bleeding. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 16, 144±180.
- 262) Sosic, A., Skupski, D.W., Streltsoff, J., Yun, H. and Chervenak, F.A. (1996) Vasculariy of uterine myomas: assessment by color and pulsed Doppler

- ultrasound. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 4, 245±250.
- 263) Stewart, E.A. and Nowak, R.A. (1996) Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum. Reprod. Update*, 2, 295±306.
- 264) Tsuda, H., Kawabata, M., Nakamoto, O. and Yamamoto, K. (1998) Clinical predictors in the natural history of uterine leiomyoma: preliminary study. *J. Ultrasound Med.*, 17, 17±20.
- 265) Vollenhoven, B.J., Pearce, P., Herington, A.C. and Healy, D.L. (1995) Messenger ribonuclein acid expression of the insulin-like growth factors and their binding proteins in uterine fibroids and myometrium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76, 1106±1110.
- 278) Christophe Poncelet, M.D., Ph.D., Francine Walker, M.D., Ph.D., and Emile Darai, M.D., Ph.D. Expression of von Willebrand's factor, CD34, CD31, and vascular endothelial growth factor in uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2002; 78: 581-586.
- 279) Chou C, Huang S, Tsai Y, et al.: Uterine leiomyosarcoma has deregulated cell proliferation, but not increased microvessel density compared with uterine leiomyoma. *Gynecol Oncol* 1997;65:225-231.
- 280) Christophe Poncelet, Rafaele Fauvet, Gerard Feldmann, Francine Walker, Patrick Madelenat, Emile Darai. Prognostic Value on von Willebrand Factor, CD34, CD31, and Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Women With Uterine Leiomyosarcomas. *Oncol J Surg.* 2004; 86:84-90.
- 281) Casey R, Rogers P.A.W, Vollenhoven B.J. An immunohistochemical analysis of fibroid vasculature. *Human Reproduction.* 2000; 15: 1469-1475.
- 282) Christophe Poncelet, M.D., Patrick Madelenat, M.D., et al. Expression of von Willebrand's factor, CD34, CD31, and vascular endothelial growth factor in uterine leiomyomas. *Fertility and sterility*, vol. 78, n°3, september 2002.
- 283) Harrison-Woolrych ML, Sharkey AM, et al. Localization and quantification of vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in human myometrium and leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1853-8.
- 284) Traweek S, Kandalaf P, Mehta P, Battifora H. The human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1991;96:25-31.
- 285) Van De Rijn M, Hendrickson M, Rouse R. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* 1994;25:766-71.
- 286) K.F. Ferrara, C.R.B. Merritt, P.N. Burns, S. Foster, R.F. Mattrey, S.A. Wickline, Evaluation of tumor angiogenesis with US: imaging, Doppler and contrast agents, *Acad. Radiol.* 7(2000)824.

- 287) William H, Parker, M.D. Uterine myomas: management. *Fertil Steril* 2007; 88: 255-71.
- 288) S.O.Okolo, C.C.Gentry, C.W.Perrett and A.B.Maclean. Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features. *Human Reproduction* (2005) 20, 2321-2324.
- 289) Jerzy A.Walocha, Jan A.Litwin and Adam J.Miodonski. Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy. *Human Reproduction* (18) 2003, 1088-1093.
- 290) Ferrara N, Davis-Smyth T. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *Endocrine Reviews*. February, 1997.Vol. 18, N°1: 4-25.
- 291) Conn G, BayneM, Soderman L, Kwok PW, Sullivan KA. 1990 Amino acid and Cdna sequence of a vascular endothelial cell mitogen homologous to platelet derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:2628-2632.
- 292) Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R 1992 Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 189:824-831.
- 293) Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF 1983 Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219:983-985.
- 294) Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, Safabakhsh N, Munn LL, Jain RK 1996 During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. *Nature Med* 2:992-997.
- 295) Gaborilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S, Kavanaugh D, Carbone D 1996 Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nature Med* 2:1096-1103.

- 296) Leung DW, Cachianes G, Kuang W-J, Goeddel DV, Ferrara N 1989 Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 246:1306-1309.
- 297) Asahara T, Bauters C, Pastore C, Bunting S, Ferrara N, Symes JF, Isner JM 1995 Local delivery of vascular endothelial growth factor accelerates re-endothelialization and attenuates intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery. *Circulation* 91:2802-2809.
- 298) Jerzy A. Walocha, Jan A. Litwin and Adam J. Miodonski. Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy. *Human Reproduction* Vol. 18, N°5pp. 1088-1093,2003.

