

Ανασκόπηση

Ο ρόλος των ινομυωμάτων στη γονιμότητα

Η. Κατσίκης¹
 Δ. Ρούσος¹
 Α. Πιούκα¹
 Χ. Αστεριάδης²
 Τ. Μούσλεχ²
 Δ. Πανίδης²

Περίληψη

Οι απόψεις για τον ρόλο των ινομυωμάτων στη γονιμότητα παραμένουν αντικρουόμενες. Αιτιολογική σχέση ανάμεσα στα ινομώματα και στην υπογονιμότητα δεν έχει, μέχρι σήμερα, αποδειχθεί. Ίδανικά, θα έπρεπε να συγκριθούν τα ποσοστά εγκυμοσύνης σε γυναίκες με και χωρίς ινομώματα. Τέτοιες, όμως, μελέτες δεν αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Κατά συνέπεια οι γνώσεις αναφορικά με τη σχέση υπογονιμότητας και ινομυωμάτων προέρχονται από έμμεσες μελέτες. Το πρότυπο της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) αναδεικνύει, ενδεχομένως, ότι το ποσοστό επιτυχίας της εγκυμοσύνης ελαττώνεται μόνον όταν τα ινομώματα είναι υποβλεννογόνια. Επομένως, το ερώτημα σχετικά με το ενδεχόμενο τα ινομώματα να επηρεάζουν τη γονιμότητα παραμένει αναπάντητο. Η αδυναμία απάντησης στο κρίσιμο αυτό ερώτημα οφείλεται, ενδεχομένως, στο γεγονός ότι δεν έχουν διενεργηθεί οι κατάλληλες προοπτικές μελέτες. Μέχρι να τελεστούν τέτοιες μελέτες, κάθε περίπτωση πρέπει να αξιολογείται ξεχωριστά, ενώ, παράλληλα, πρέπει να αναπτυχθούν καλύτερες χειρουργικές τεχνικές, οι οποίες θα ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο διαταραχής της γονιμότητας και τις επιπλοκές μιας ενδεχόμενης εγκυμοσύνης. Επιπλέον, απαιτείται περαιτέρω βασική έρευνα για την ανίχνευση των μηχανισμών της υπογονιμότητας, την κατανόηση της γενετικής βάσης της ανάπτυξης των ινομυωμάτων αλλά και για την κατανόηση των μοριακών και ορμονικών μηχανισμών της αύξησης του πάχους του μυομητρίου. Η προσέγγιση αυτή θα επιτρέψει στο μέλλον την ανάπτυξη μιας αποτελεσματικής στρατηγικής, που θα αποτρέπει τις γενετικά προδιατεθειμένες γυναίκες να αναπτύξουν ινομώματα και θα παρέχει μεθόδους για την επιβράδυνση της ανάπτυξης αυτών.

Όροι ευρετηρίου: *Ινομώματα, υπογονιμότητα, υστεροσκόπηση, λαπαροσκόπηση, εξωσωματική γονιμοποίηση.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ινομώματα της μήτρας αποτελούν τους συχνότερους συμπαγείς πυελικούς όγκους στις γυναίκες, καθώς παρατηρούνται σε ποσοστό 20% έως 50%.⁽¹⁾ Η συχνότητά τους αυξάνεται στα τελευταία χρόνια της αναπαραγωγικής ηλικίας. Η επίπτωση των ινομυωμάτων σε υπογόνιμες γυναίκες, χωρίς άλλη εμφανή αιτία υπογονιμότητας, υπολογίζεται μεταξύ 1% και 2,4%.⁽¹⁻³⁾ Οι απόψεις για τον ρόλο των ινομυωμάτων στη γονιμότητα παραμένουν αντικρουόμενες. Αιτιολογική σχέση ανάμεσα στα ινομώματα και στην υπογονιμότητα δεν έχει, μέχρι σήμερα, αποδειχθεί. Καθώς η συχνότη-

¹Γ' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ.

²Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ.

Αλληλογραφία:

Η. Κατσίκης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος

Στρ. Καλλάρη 4α

546 22, Διαγώνιος

Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310 279443

E-mail: ilkats@otenet.gr

Κατατέθηκε: 19/01/2006

Εγκρίθηκε: 29/03/2006

τα εμφάνιση των ινομυωμάτων αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, ενώ η γονιμότητα μειώνεται και, επιπλέον, καθώς πολλές γυναίκες με ινομυώματα εμφανίζουν αυτόματη σύλληψη, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η άμεση επίδραση των ινομυωμάτων στη γονιμότητα.⁽⁴⁾ Για τον λόγο αυτό η ινομυωματοεκτομή έχει ένδειξη μόνον, όταν γίνει πλήρης εκτίμηση και αποκλειστούν οι άλλοι πιθανοί παράγοντες που προκαλούν υπογονιμότητα.⁽⁵⁾

Το κύριο ερώτημα για τον ρόλο των ινομυωμάτων στη γονιμότητα είναι το ακόλουθο: οι γυναίκες με ινομυώματα εμφανίζουν πρόβλημα γονιμότητας; Ή για να τεθεί το ερώτημα πιο πρακτικά: εάν βρεθεί ένα ινομύωμα σε γυναίκα με πρόβλημα γονιμότητας, είναι δυνατόν να βγει το συμπέρασμα ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ του ινομυώματος και της υπογονιμότητας και να γίνει η πρόγνωση ότι θα βελτιωθεί η γονιμότητα με την εξαίρεση του ινομυώματος;

Ιδανικά, για να αποδειχθεί άμεση σχέση μεταξύ των ινομυωμάτων και της υπογονιμότητας, θα έπρεπε να διενεργηθούν προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες, στις οποίες να συγκρίνονται τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης ανάμεσα σε γυναίκες με και χωρίς ινομυώματα και, επιπλέον, να εκτιμάται ο χρόνος που απαιτείται για την επιτυχία της εγκυμοσύνης. Επίσης, θα έπρεπε να διενεργηθούν μελέτες στις οποίες να συγκρίνονται τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης μεταξύ υπογόνιμων γυναικών με ινομυώματα και υπογόνιμων γυναικών χωρίς ινομυώματα, στις οποίες τα άλλα αίτια υπογονιμότητας να έχουν αποκλεισθεί.⁽³⁾

Τα δεδομένα που αναφέρονται στο ποσοστό αυτόματων κηύσεων ανάμεσα σε υπογόνιμες γυναίκες με ινομυώματα και σε αυτές χωρίς ινομυώματα, στις οποίες αποκλείστηκαν ο ανδρικός και ο σαλπγγικός παράγοντας, είναι πολύ περιορισμένα. Σε μια τέτοια μελέτη,⁽⁶⁾ οι συγγραφείς βρήκαν σημαντική διαφορά ($p < 0,002$) στο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης μεταξύ των υπογόνιμων γυναικών με ινομυώματα και χωρίς ινομυώματα (11% έναντι 25%). Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι υπογόνιμες γυναίκες με ινομυώματα εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης (42%) μετά από την εξαίρεση του ινομυώματος, από ό,τι οι υπογόνιμες γυναίκες χωρίς ινομυώματα (25%). Οι τελευταίες παρουσίαζαν υψηλότερο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης από ό,τι οι υπογόνιμες γυναίκες με ινομυώματα χωρίς θεραπεία (11%). Η μεθοδολογία αυτής της μελέτης δεν είναι ικανοποιητική, δεδομένου ότι η παρακολούθηση περιορίστηκε στους εννέα μήνες. Επιπλέον, οι ομάδες των γυναικών ήταν πολύ μικρές για να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα. Τέλος, δεν εκτιμήθηκαν η επίπτωση της θέσης και του μεγέθους των ινομυωμάτων.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΤΑ ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΑ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί με

τους οποίους τα ινομυώματα επηρεάζουν τη γονιμότητα. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ανατομική θέση του ινομυώματος αποτελεί σημαντικό παράγοντα, αφού τα υποβλεννογόνια ινομυώματα ακόμη περισσότερο από ό,τι τα ενδοτοιχωματικά, και τα τελευταία επηρεάζουν περισσότερο τη γονιμότητα από ό,τι τα υπορογόνια.⁽³⁾ Τα ινομυώματα μπορούν να προκαλέσουν παραμόρφωση της ενδομήτριας κοιλότητας και απόφραξη των σαλπγγικών στομιών.⁽⁴⁾ Ενδέχεται να οδηγήσουν σε δυσλειτουργική συσπαστικότητα της μήτρας, η οποία μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της μετανάστευσης των σπερματοζωαρίων, της μεταφοράς των ωαρίων ή της εμφύτευσης των εμβρύων.^(2,7,8) Τέλος, τα ινομυώματα μπορεί να συνδέονται με την αποτυχία της εμφύτευσης ή με τη διακοπή της εγκυμοσύνης λόγω εστιακής ενδομήτριας αγγειακής ανωμαλίας, ενδομήτριας φλεγμονής, έκκρισης αγγειοκινητικών ουσιών ή ενισχυμένου ενδομήτριου ανδρογονικού περιβάλλοντος.^(2,9)

ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Ένας άλλος τρόπος για να προσεγγίσει κάποιος τη σχέση ανάμεσα στα ινομυώματα και στην υπογονιμότητα είναι με τον προσδιορισμό της επίδρασης των ινομυωμάτων στο ποσοστό εμφύτευσης. Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) παρέχει ένα καλό πρότυπο για τον προσδιορισμό της επίδρασης αυτής, αφού αποκλείει τους άλλους παράγοντες, όπως τον ανδρικό και τον σαλπγγικό, και επιτρέπει τη διερεύνηση της επίδρασης των ινομυωμάτων στην εμφύτευση του εμβρύου, για έμβρυα ίδιας «ποιότητας». Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι η IVF δεν αποσαφηνίζει την επίδραση των ινομυωμάτων στη μετανάστευση των σπερματοζωαρίων και στη μεταφορά του ωαρίου.⁽³⁾

Τα υποβλεννογόνια ινομυώματα ελαττώνουν σημαντικά το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης στην εξωσωματική γονιμοποίηση.^(10,11) Η υστεροσκοπική εκτομή των υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων, οι οποίες είχαν φυσιολογική ενδομήτρια κοιλότητα (48% έναντι 26%).⁽¹²⁻¹⁴⁾ Φαίνεται ότι τα ινομυώματα που παραμορφώνουν την ενδομήτρια κοιλότητα επηρεάζουν σημαντικά τη γονιμότητα, οπότε ενδέχεται να έχει ένδειξη η χειρουργική αντιμετώπιση. Σε πολλές περιπτώσεις η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να γίνει με υστεροσκόπηση, η οποία αποτελεί μια λιγότερο επεμβατική μέθοδο για τη θεραπεία των ινομυωμάτων.⁽⁴⁾

Η επίδραση των ινομυωμάτων μεσαίου και μεγάλου μεγέθους στη γονιμότητα δεν έχει, απόλυτα, διευκρινισθεί. Σε μια αναδρομική μελέτη αναφέρθηκε ότι το ποσοστό των γεννήσεων ζωντανών νεογνών, ύστερα από IVF, δεν βελτιώθηκε μετά από την ινομυωματοεκτομή. Έτσι, τα ποσοστά συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης στις γυ-

ναίες που υποβλήθηκαν σε ινομωματεκτομή, σε γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε ινομωματεκτομή και σε γυναίκες της ομάδας μαρτύρων ήταν 16,9%, 20,8% και 19%, αντίστοιχα.⁽¹⁰⁾ Εντούτοις, στη μελέτη αυτή το ποσοστό της αυτόματης αποβολής ήταν 50%, όταν παρέμεναν τα ινομώματα, και 34%, όταν είχε προηγηθεί ινομωματεκτομή. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η παρουσία των ινομωμάτων ασκεί βλαπτική επίδραση στην έκβαση της εγκυμοσύνης.

Η επίδραση των ινομωμάτων, τα οποία δεν παραμορφώνουν την ενδομήτρια κοιλότητα, στη γονιμότητα είναι, επίσης, αβέβαιη. Η παρουσία υπορογόνιων ή ενδοτοιχωματικών ινομωμάτων, χωρίς ταυτόχρονη παραμόρφωση της ενδομήτριας κοιλότητας, δεν επηρέασε το ποσοστό της γέννησης ζωντανών νεογνών σε μελέτη 46 γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF, σε σύγκριση με γυναίκες ομάδας μαρτύρων.⁽¹⁵⁾ Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι στην ανωτέρω μελέτη δεν εκτιμήθηκε η επίδραση του μεγέθους του ινομώματος. Σε μια άλλη μελέτη⁽¹⁶⁾ σε ομάδα 39 γυναικών διαπιστώθηκε ότι τα υπορογόνια ινομώματα δεν είχαν επίπτωση στο ποσοστό σύλληψης.

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες δημοσιεύσεις, ορισμένες μελέτες παρουσίασαν αποτελέσματα που ενισχύουν την άποψη ότι τα ενδοτοιχωματικά ινομώματα ελαττώνουν το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης στην IVF. Έτσι, οι Surrey και συν.⁽¹⁷⁾ ανέφεραν ότι το ποσοστό γεννήσεως ζωντανών νεογνών, ύστερα από IVF, σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών με ενδοτοιχωματικά ινομώματα, ελαττώθηκε σημαντικά. Ωστόσο, οι ερευνητές αυτοί δεν υποστήριξαν την πρακτική της ινομωματεκτομής στις δικές τους ασθενείς. Εξάλλου, οι Stovall και συν.⁽¹⁸⁾ μελέτησαν 91 κύκλους IVF σε γυναίκες με υπορογόνια ή ενδοτοιχωματικά ινομώματα και τους συνέκριναν με αντίστοιχους κύκλους μαρτύρων. Το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης στις γυναίκες με ινομώματα ήταν 37% και στις μάρτυρες 53%. Το 95% των ινομωμάτων στη μελέτη των Stovall και συν. ήταν ενδοτοιχωματικά, και το μέγεθός τους κυμαινόταν από 8 έως 54 χιλιοστά, με μέση διάμετρο τα 29 χιλιοστά. Το ποσοστό εμφύτευσης ήταν 13,8%, όταν υπήρχε ινομώμα, σημαντικά, δηλαδή, μικρότερο ($p < 0,05$) από εκείνο των γυναικών χωρίς ινομώμα (19,7%). Οι Eldar-Geva και συν.⁽¹¹⁾ υποστήριξαν ότι οι γυναίκες με ενδοτοιχωματικά ινομώματα εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης από ό,τι οι γυναίκες χωρίς ινομώματα (16% έναντι 34%, $p < 0,05$). Το ποσοστό εμφύτευσης ήταν 6,4%, όταν υπήρχαν ενδοτοιχωματικά ινομώματα και 15,8% στην ομάδα ελέγχου ($p < 0,005$), αν και η διάμετρος των ινομωμάτων ήταν μόνον 24 χιλιοστά. Τέλος, οι Oliveira και συν.⁽¹⁹⁾ εκτίμησαν την επίδραση του μεγέθους του ινομώματος στο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης και βρήκαν ελαττωμένο ποσοστό, μόνον όταν τα ενδοτοιχωματικά ινομώματα ήταν

ίσα ή μεγαλύτερα των 4 εκατοστών. Οι συγγραφείς αυτοί δεν συμπεριέλαβαν στη μελέτη γυναίκες με ινομώματα μεγαλύτερα από 7 εκατοστά, καθώς συνιστούν την εξαίρεση των μεγαλύτερων ινομωμάτων, πριν από την IVF.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι αντικρουόμενα. Έτσι, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν την άποψη ότι τα ινομώματα δεν επηρεάζουν το ποσοστό επιτυχίας της εγκυμοσύνης, εφόσον δεν προβάλλουν στην ενδομήτρια κοιλότητα.^(15-17,20) Αντίθετα, άλλοι ερευνητές στηρίζουν τη θέση ότι η παρουσία ινομώματος, ακόμη και εάν δεν παραμορφώνει την κοιλότητα της μήτρας, ελαττώνει το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης.^(11,18,21)

Πώς θα μπορούσαν να ερμηνευθούν αυτές οι διαφορές; Πρώτα από όλα πρέπει να σημειώσει κανείς τις διαφορές στα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης στις ομάδες των μαρτύρων, που αναφέρονται στις διάφορες μελέτες. Επιπλέον, οι αναδρομικές μελέτες μικρών σειρών δεν έχουν ιατρική αξία. Δεν έγινε κατάλληλη αξιολόγηση των περιπτώσεων που μελετήθηκαν. Ωστόσο, φαίνεται λογικό το συμπέρασμα ότι τα υποβλεπνογόνια και τα ενδοτοιχωματικά ινομώματα, τα οποία παραμορφώνουν την κοιλότητα της μήτρας, παρεμποδίζουν την εμφύτευση και ελαττώνουν το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση.

ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΙΝΟΜΩΜΑΤΕΚΤΟΜΗ ΣΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Η επίδραση των ινομωμάτων στη γονιμότητα εκτιμήθηκε έμμεσα με την εκτίμηση της γονιμότητας μετά από ινομωματεκτομή. Το ερώτημα που τέθηκε ήταν: η ινομωματεκτομή βελτιώνει το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης και τον χρόνο που απαιτείται για να επιτευχθεί εγκυμοσύνη; Τα βιβλιογραφικά δεδομένα για το θέμα αυτό είναι πάρα πολλά.^(3,4) Πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες είναι αναδρομικές. Σε κάποιες το ενδιαφέρον εστιάζεται στη θέση του ινομώματος, ενώ σε άλλες δεν γίνεται διάκριση στους τύπους του ινομώματος. Το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης μετά από ινομωματεκτομή σε υπογόνιμες γυναίκες, ανεξάρτητα από το είδος της εγχείρησης, κυμαίνεται από 9,6% έως 76,9%.^(3,4)

Η μόνη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη με στόχο την εκτίμηση των ποσοστών επιτυχίας εγκυμοσύνης μετά από λαπαροσκοπική και από ανοικτή ινομωματεκτομή δημοσιεύθηκε το 2000 από τους Seracchioli και συν.⁽²²⁾ Οι συγγραφείς δεν παρατήρησαν διαφορά όσον αφορά στο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης. Η μελέτη περιλάμβανε 56 γυναίκες οι οποίες προσπάθησαν να πετύχουν εγκυμοσύνη μετά από λαπαροσκοπική ινομωματεκτομή, και 59 γυναίκες με τον ίδιο στόχο με-

τά από ινομυωματεκτομή με λαπαροτομία. Σε όλες τις γυναίκες δόθηκε οδηγία να αποφύγουν την εγκυμοσύνη για έξι μήνες μετά την επέμβαση. Το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης ήταν 54% με τη λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή και 56% με την ανοικτή ινομυωματεκτομή, διαφορά μη στατιστικά σημαντική. Τα αθροιστικά ποσοστά εγκυμοσύνης ήταν, περίπου, 26% στους 12 μήνες, 45% στα δύο χρόνια και 50% στα τρία χρόνια και στις δύο ομάδες. Το ποσοστό αποβολών ήταν 20% στην ομάδα των γυναικών που υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή και 12% στην ομάδα των γυναικών που υποβλήθηκε σε ανοικτή ινομυωματεκτομή, διαφορά μη στατιστικά σημαντική. Επίσης, δεν υπήρξε διαφορά στην επίπτωση του πρόωρου τοκετού. Το ποσοστό καισαρικής τομής ήταν 65% στη λαπαροσκοπική επέμβαση και 78% στην ανοικτή ινομυωματεκτομή, αντιστοιχώντας σε ποσοστά φυσιολογικού τοκετού 35% και 22%, αντίστοιχα.

Σε τρεις μελέτες ελεγχόμενες με μάρτυρες εκτιμήθηκε η έκβαση της εγκυμοσύνης μετά από λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή. Οι Bulletti και συν.⁽⁶⁾ συνέκριναν αναδρομικά την έκβαση των κήσεων σε τρεις ομάδες υπογόνιμων γυναικών, σε γυναίκες με ινομύωμα μήτρας που δεν υποβλήθηκαν σε επέμβαση, σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή και σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης της εγκυμοσύνης και του τοκετού ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα που υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή (42%), σε σύγκριση με τις γυναίκες με ινομύωμα στις οποίες δεν έγινε επέμβαση (11%) και με εκείνες με ανεξήγητη υπογονιμότητα (25%). Το ποσοστό των αυτόματων αποβολών ήταν υψηλότερο στην ομάδα των γυναικών με ινομύωμα που δεν χειρουργήθηκαν, σε σύγκριση με την ομάδα που υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή, ή με εκείνη με ανεξήγητη υπογονιμότητα, μολονότι οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Οι Stringer και συν.⁽²³⁾ συνέκριναν 49 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε κοιλιακή και 49 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή. Αναφέρθηκαν επτά εγκυμοσύνες στην ομάδα των γυναικών που υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική επέμβαση, περιλαμβάνοντας τρεις που είχαν, ήδη, γεννήσει κατά τον χρόνο της δημοσίευσης. Οι τρεις αυτές γυναίκες γέννησαν με προγραμματισμένη καισαρική τομή σε τελειώμενη εγκυμοσύνη και δεν υπήρχαν ενδείξεις διάσπασης της συνείσθησης του μυϊκού τοιχώματος της μήτρας.

Οι Campo και συν.⁽²⁴⁾ μελέτησαν αναδρομικά ομάδα 41 γυναικών με υπογονιμότητα αποδιδόμενη σε ινομύωμα μήτρας, 22 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή και 19 σε ινομυωματεκτομή με λαπαροτομία. Η μετεγχειρητική έκβαση ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης ήταν 61%, και περιλάμβανε πο-

σοστό γέννησης ζωντανών νεογνών 86% και ποσοστό αυτόματης αποβολής 14%. Σημειώνεται ότι οι γυναίκες που συνέλαβαν ήταν νεότερες, είχαν υποβληθεί σε εξαίρεση ινομυωμάτων μεγαλύτερου μεγέθους και τα ινομύωματα ήταν, κυρίως, ενδοτοιχωματικά. Δεν υπήρχαν περιπτώσεις ρήξης της μήτρας.

Οι Goldberg και συν.⁽²⁵⁾ μελέτησαν δημοσιευμένες σειρές περιστατικών και ανέδειξαν περισσότερες επιπλοκές σε 53 εγκυμοσύνες μετά από εμβολισμό της μητριαίας αρτηρίας, σε σύγκριση με 139 εγκυμοσύνες μετά από λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή. Οι εγκυμοσύνες μετά από εμβολισμό των μητριαίων αρτηριών είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού και διαταραχών του σχήματος και της προβολής του εμβρύου. Τα ποσοστά αιμορραγίας μετά τον τοκετό και αυτόματης αποβολής είχαν την τάση να είναι υψηλότερα μετά από τον εμβολισμό, αλλά το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

Όπως αναφέρθηκε, το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης μετά από ινομυωματεκτομή σε υπογόνιμες γυναίκες, ανεξάρτητα από το είδος της εγχείρησης, κυμαίνεται στο 9,6% έως 76,9%.^(3,4) Πώς θα μπορούσαν να ερμηνευθούν αυτές οι μεγάλες διακυμάνσεις; Πρώτα από όλα υπάρχουν σημαντικές διακυμάνσεις ακόμη και όταν τα διαφορετικά είδη της εγχείρησης ξεετάζονται ξεχωριστά. Έτσι, μετά από υστεροσκοπική ινομυωματεκτομή τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης κυμαίνονται μεταξύ 16,7% έως 76,9%, ενώ μετά από λαπαροσκοπική ή από ανοικτή ινομυωματεκτομή μεταξύ 9,6% και 75%.⁽³⁾ Το συνολικό ποσοστό κήσεων στις διάφορες μελέτες είναι 48%.⁽³⁾ Το ποσοστό εγκυμοσύνης μετά από υστεροσκοπική ινομυωματεκτομή είναι 45% και μετά από λαπαροσκοπική ή ανοικτή ινομυωματεκτομή 49%. Οι διαφορές που αναδείχθηκαν με την ίδια χειρουργική προσέγγιση δείχνουν την επίδραση ποικίλων παραγόντων στο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης. Οι παράγοντες αυτοί είναι: (1) η ηλικία και άλλα αίτια υπογονιμότητας, (2) οι παράγοντες που σχετίζονται με το ινομύωμα, και (3) οι τεχνικοί παράγοντες.

1) Ηλικία και άλλα αίτια υπογονιμότητας

Παράγοντες που δεν σχετίζονται άμεσα με την τεχνική της επέμβασης ενδέχεται να επηρεάζουν το ποσοστό της επιτυχίας εγκυμοσύνης. Σε γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών και σε περιπτώσεις που συνυπάρχει και άλλο αίτιο υπογονιμότητας ελαττώνονται τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης.^(16,26-29) Στη μελέτη των Fauconnier και συν.⁽²⁸⁾ το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά χαμηλότερο στα ζευγάρια με ανδρικό, ωοθηκικό ή σαλπγγικό παράγοντα υπογονιμότητας. Στη μελέτη αυτή η γονιμότητα επηρεάστηκε ελάχιστα σε γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών. Επίσης, και άλλοι συγγραφείς δεν βρήκαν σχέση ανάμεσα στην ηλικία των γυναικών και στη γονιμότητά τους μετά από ινομυωματεκτο-

μή.^(30,31) Οι Vercellini και συν.,⁽²⁷⁾ αντίθετα, ανέφεραν ότι το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης μετά από ινομυωματοεκτομή ήταν χαμηλότερο σε γυναίκες άνω των 35 ετών, και σε περιπτώσεις που η διάρκεια της υπογονιμότητας, μετά από την επέμβαση, ξεπερνούσε τα δύο χρόνια.

2) Παράγοντες που σχετίζονται με το ινομύωμα (αριθμός, όγκος και εντόπιση του ινομώματος, παραμόρφωση της κοιλότητας της μήτρας)

Όσον αφορά στον αριθμό των ινομωμάτων, ορισμένοι συγγραφείς παρουσίασαν στοιχεία που ενισχύουν την άποψη ότι το ποσοστό εγκυμοσύνης είναι χαμηλότερο, όταν εξαιρούνται περισσότερα ινομώματα.^(32,33) Η άποψη αυτή δεν γίνεται αποδεκτή από άλλους συγγραφείς.^(27,28,34)

Εξάλλου, σχετικά με τον όγκο των ινομωμάτων οι Sudik και συν.⁽³²⁾ παρατήρησαν αύξηση του ποσοστού επιτυχίας εγκυμοσύνης μετά από την εξαίρεση ινομωμάτων με όγκο μεγαλύτερο από 100ml. Εντούτοις, άλλοι συγγραφείς ανέφεραν ότι το μέγεθος του ινομώματος που εξαιρείται δεν επηρεάζει το ποσοστό επιτυχίας της εγκυμοσύνης.^(27,28,34)

Τέλος, όσον αφορά στην εντόπιση των ινομωμάτων οι απόψεις είναι και πάλι αντικρουόμενες. Έτσι, οι Ancien και Querada⁽³⁵⁾ και οι Sudik και συν.⁽³²⁾ με βάση τα αποτελέσματά τους υποστήριξαν ότι η εντόπιση του ινομώματος που εξαιρείται δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα της γυναίκας. Αντίθετα, οι Fauconnier και συν.⁽²⁸⁾ παρατήρησαν ότι το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης είναι χαμηλότερο μετά από την εξαίρεση των ινομωμάτων που εντοπίζονται στο οπίσθιο τοίχωμα της μήτρας.

Η παραμόρφωση της κοιλότητας της μήτρας από το ινομύωμα, πριν από την ινομυωματοεκτομή, παίζει, ενδεχομένως, σημαντικό ρόλο στη γονιμότητα της γυναίκας, άποψη, όμως, που δεν γίνεται και πάλι αποδεκτή από όλους τους συγγραφείς. Έτσι, οι Dessolle και συν.⁽³³⁾ ανέφεραν ότι το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερο, όταν υπήρχε παραμόρφωση της κοιλότητας της μήτρας πριν από την ινομυωματοεκτομή. Οι Fauconnier και συν.,⁽²⁸⁾ όμως, παρατήρησαν ότι η αναδιαμόρφωση της κοιλότητας της μήτρας μετά από την ινομυωματοεκτομή δεν επηρέασε το ποσοστό επιτυχίας της εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με τους τελευταίους συγγραφείς⁽²⁸⁾ η ύπαρξη μνημομητρορραγίας, πριν από την επέμβαση, φαίνεται να συνδέεται στενότερα με το αποτέλεσμα της ινομυωματοεκτομής στη γονιμότητα.

Συμπερασματικά, οι απόψεις των διαφόρων συγγραφέων είναι αντικρουόμενες όσον αφορά στην επίδραση του αριθμού, του μεγέθους και της εντόπισης των ινομωμάτων, καθώς και της παραμόρφωσης της κοιλότητας της μήτρας από τα ινομώματα στο ποσοστό επιτυχίας της εγκυμοσύνης. Οι αντικρουόμενες αυτές απόψεις, σε συνδυασμό με την επίδραση της ηλικίας των

γυναικών, την ενδεχόμενη συνύπαρξη και άλλων αιτίων υπογονιμότητας και τον πιθανό ρόλο των τεχνικών παραγόντων, καθιστά, ακόμη και σήμερα, αναπάντητο το ερώτημα σχετικά με το ποιος είναι ο πραγματικός ρόλος των ινομωμάτων στη γονιμότητα.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών έδειξε ότι τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης μετά από ινομυωματοεκτομή είναι 48%, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στην υστεροσκοπική (45%) και στη λαπαροσκοπική ή κοιλιακή ινομυωματοεκτομή (49%).^(3,4) Για να εκτιμηθούν αυτά τα αποτελέσματα, απαιτούνται μελέτες που να περιλαμβάνουν ομάδες υπογόνιμων γυναικών με ινομώματα, στις οποίες δεν προτάθηκε χειρουργική επέμβαση. Άλλες σημαντικές πληροφορίες για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων είναι η διάρκεια της υπογονιμότητας πριν από την ινομυωματοεκτομή, και το χρονικό διάστημα που απαιτείται, για να επιτευχθεί εγκυμοσύνη μετά από την επέμβαση. Φαίνεται ότι εγκυμοσύνες παρατηρούνται σε μικρό χρονικό διάστημα και, συγκεκριμένα, σε διάστημα 7,5±2,6 μηνών, όπως αναφέρεται στην ανασκόπηση των Dessolle και συν.⁽³³⁾

3) Τεχνικοί παράγοντες

Τεχνικοί παράγοντες, όπως η επιδεξιότητα και η εμπειρία του χειρουργού, καθώς και τα υλικά και οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται παίζουν, οπωσδήποτε, σημαντικό ρόλο στην αύξηση του ποσοστού επιτυχίας της εγκυμοσύνης. Η εξαίρεση των ινομωμάτων γίνεται υστεροσκοπικά, λαπαροσκοπικά και διακοιλιακά. Άλλες μέθοδοι αντιμετώπισης των ινομωμάτων περιλαμβάνουν τον εμβολισμό της μητριαίας αρτηρίας και τη λαπαροσκοπική μυόλυση.

ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΕΚΤΟΜΗ

Η συνήθης χειρουργική προσέγγιση για τα υποβλεννογόνια ινομώματα είναι η υστεροσκοπική εξαίρεσή τους.⁽³⁶⁾ Στο είδος αυτό της επέμβασης έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικές τεχνικές.⁽³⁷⁾ Ανάλογα με το μέγεθος του διατοιχωματικού μέρους του υποβλεννογόνιου ινομώματος απαιτείται επέμβαση ενός ή δύο βημάτων.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ Οι αγωνιστές της GnRH αποδείχθηκαν χρήσιμοι στη μείωση του μεγέθους του ινομώματος και στην αποβολή του προς την κοιλότητα της μήτρας.^(41,42)

Όπως αναφέρθηκε, το ποσοστό επιτυχίας της εγκυμοσύνης σε υπογόνιμες γυναίκες μετά από την υστεροσκοπική ινομυωματοεκτομή κυμαίνεται από 16,7% έως 76,9%, με μέση τιμή 45%.⁽³⁾ Σε μελέτη που συμπεριέλαβε και ομάδα μαρτύρων, με φυσιολογική κοιλότητα μήτρας στην υστεροσκόπηση,⁽⁴³⁾ βρέθηκε σημαντικό όφελος από την εξαίρεση των υποβλεννογόνιων ινομωμάτων, όταν το μέγεθός τους ήταν μεγαλύτερο από δύο εκατοστά. Υψηλότερο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης μετά από την εξαίρεση μεγάλων ινομωμάτων αναφέρθηκε

και σε άλλη μελέτη,⁽⁴⁴⁾ στην οποία, όταν τα ινομυώματα ήταν μεγαλύτερα ή μικρότερα από πέντε εκατοστά, το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης ήταν 57% και 23%, αντίστοιχα. Στην τελευταία μελέτη,⁽⁴⁴⁾ εκτός από το μέγεθος των ινομυωμάτων, δεν εκτιμήθηκε κανένα άλλο χαρακτηριστικό τους που θα μπορούσε, ενδεχομένως, να βοηθήσει στην εξιμνησία των διαφορών στα ποσοστά επιτυχίας της εγκυμοσύνης.

ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΕΚΤΟΜΗ

Τα ενδοτοχωματικά και τα υπορογόνια ινομυώματα εξαιρούνται με λαπαροσκόπηση ή με λαπαροτομία. Το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης με τη λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή κυμαίνεται από 16,7% έως 73,1%, και με την ανοικτή ινομυωματεκτομή από 9,6% έως 75%.⁽³⁾

Υπάρχουν ενδείξεις ότι πρέπει να προτιμάται μία από τις δύο αυτές τεχνικές; Οι Seracchioli και συν.⁽⁴⁵⁾ δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία συνέκριναν τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης μετά από λαπαροσκοπική και από κοιλιακή ινομυωματεκτομή. Οι συγγραφείς δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά στα αθροιστικά ποσοστά εγκυμοσύνης μετά από δύο χρόνια (41,75% στην ομάδα των γυναικών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή και 47,07% σε εκείνη με ανοικτή ινομυωματεκτομή). Ο ρυθμός επανεμφάνισης των ινομυωμάτων δεν διέφερε στις γυναίκες των δύο ομάδων (21,4% και 20,3%, αντίστοιχα).

Σημειώνεται ότι έγιναν και μελέτες στις οποίες εκτιμήθηκε εάν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις δύο τεχνικές όσον αφορά στον κίνδυνο συμφύσεων(46-49) και στον κίνδυνο υποτροπής των ινομυωμάτων μετά από την επέμβαση.^(28,50) Δυστυχώς, στις μελέτες αυτές εκτιμήθηκε μόνο η βαρύτητα των συμφύσεων, με λαπαροσκόπηση δεύτερης ματιάς, και ο αριθμός των υποτροπών, όχι, όμως, η αληθινή επίπτωση στο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης.

Άλλες τεχνικές: εμβολισμός της μητριάιας αρτηρίας και λαπαροσκοπική μυόλυση

Το 1995 προτάθηκε ο εμβολισμός της μητριάιας αρτηρίας ως εναλλακτική λύση της χειρουργικής θεραπείας των ινομυωμάτων της μήτρας.⁽⁵¹⁾ Ωστόσο, η τεχνική αυτή είναι σχετικά νέα και έτσι η παρακολούθηση των γυναικών είναι περιορισμένη, για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα, όσον αφορά στο ποσοστό επιτυχίας της εγκυμοσύνης μετά από τον εμβολισμό. Επομένως, είναι δυνατόν ο εμβολισμός της μητριάιας αρτηρίας να αποτελέσει εναλλακτική λύση των χειρουργικών προσεγγίσεων σε περιπτώσεις γυναικών που επιθυμούν εγκυμοσύνη; Στις σειρές των ασθενών των Forman και συν.⁽⁵²⁾ μόνο 17 από τις 192 γυναίκες που επιθυμούσαν εγκυμοσύνη συνέλαβαν (8,8%) μετά από τον εμβολισμό της μητριάιας αρτηρίας. Σημειώνεται ότι παρατηρήθηκαν

σημαντικές επιπλοκές σε έξι ασθενείς. Οι επιπλοκές αυτές θα μπορούσαν να ασκήσουν δυσμενή επίδραση στη γονιμότητα των έξι γυναικών. Κατά συνέπεια, ο εμβολισμός της μητριάιας αρτηρίας πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες που επιθυμούν εγκυμοσύνη.^(3,52)

Οι τεχνικές της λαπαροσκοπικής μυόλυσης αναπτύχθηκαν στο τέλος της δεκαετίας του 1980,⁽⁵³⁻⁵⁹⁾ ενώ, πιο πρόσφατα, περιγράφηκε η τεχνική της θερμοπηξίας των ενδοτοχωματικών ινομυωμάτων.⁽⁶⁰⁾ Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα για το ποσοστό επιτυχίας της εγκυμοσύνης με την τελευταία τεχνική.

Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα στηρίζουν τη θέση ότι πρέπει να αποφεύγονται ο εμβολισμός της μητριάιας αρτηρίας και η λαπαροσκοπική μυόλυση σε γυναίκες με ινομυώματα που επιθυμούν εγκυμοσύνη, λόγω της απουσίας ενδείξεων ότι οι τεχνικές αυτές αυξάνουν το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης.

Summary

Katsikis I, Rousso D, Piouka A, Asteriadis Ch, Mouslech T, Panidis D.

The role of uterine fibroids in infertility.

Hellen Obstet Gynecol 18(2):111-118, 2006

The role of uterine fibroids in infertility remains a subject of debate. A causal relationship between fibroids and infertility has not been definitely demonstrated. Ideally, a comparison of pregnancy rates should be made between women with known fibroids and women without fibroids. Such studies have not been conducted, so our knowledge of the relationship between infertility and myomas results from indirect studies. The IVF model appears to indicate that pregnancy rates only decrease when myomas are submucosal. So the question remains: do myomas influence fertility? The absence of response to this crucial question is probably due to the fact that we have not yet conducted the appropriate prospective studies required to obtain any clear answers. Meanwhile, every situation has to be judged separately and efforts must be made to develop the best technique, that is to say, the technique with the least risk of impairing fertility or causing complications during pregnancy. At the same time, more fundamental research must be carried out to detect the mechanisms of infertility and understand the genetic basis for fibroid development and the molecular and hormonal mechanisms of myometrial proliferation. In the future, this approach will allow the development of effective prevention strategy in genetically predisposed individuals and provide strategies to slow the growth of myomas.

Key words: Fibroids, infertility, hysteroscopy, laparoscopy, IVF.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992; 58:1-15.
2. Buttram VC, Reiter RC. Uterine Leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36:433-445.
3. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17:1424-1430.
4. Hurst SB, Matthews LM, Marshburn BP. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertil Steril* 2005; 83:1-23.
5. American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Myomas and reproductive function. American Society for Reproductive Medicine Practice Committee Report, Nov. 2001; available on-line at: <http://www.asrm.org/membersonly/practice/myomas.pdf>.
6. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Diotallevi L, Del Ferro E, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:441-445.
7. Hunt JE, Wallach EE. Uterine factor in infertility: an overview. *Clin Gynecol* 1974; 17:44-64.
8. Vollen-Hoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:285-288.
9. Deligdisch L, Lowenthal M. Endometrial changes associated with myomata of the uterus. *J Clin Pathol* 1970; 23:676-680.
10. Seoud MA, Patterson R, Muasher SJ, Coddington CC 3rd. Effects of myomas or prior myomectomy on in vitro fertilization (IVF) performance. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9:217-221.
11. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998; 70:687-691.
12. Narayan R, Goswamy R. Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception. *J Am Assoc Gyn Laparosc* 1994; 1:307-312.
13. Pellicano M, Guida M, Bramante S, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, Tommaselli GA, et al. Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2005; 83:498-500.
14. Surrey E, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft BS, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005; 83:1473-1479.
15. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995; 10:2576-2578.
16. Ramzy AM, Satta M, Amin Y, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998; 13:198-202.
17. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyoma in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001; 75:405-410.
18. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998; 13:192-197.
19. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dorszov D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 81:582-587.
20. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18:139-143.
21. Healy DL. Impact of uterine fibroids on ART outcome. *Environ Health Perspect* 2000; 108:845-847.
22. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 15:2663-2668.
23. Stringer NH, Walker JC, Meyer PM. Comparison of 49 laparoscopic myomectomies with 49 open myomectomies. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4:457-464.
24. Campo S, Campo V, Gambadauro P. Reproductive outcomes before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserous or intramural myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:215-219.
25. Goldberg J, Pereira L, Berghella V. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:18-21.
26. Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod* 1999; 14:1735-1740.
27. Vercellini P, Maddalena S, De Giorgio O, Pesole A, Ferrari L, Crosignani PG. Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 1999; 72:109-114.
28. Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, Dubuisson JB. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 6:595-602.
29. Zollner T, Classen V, Steck T. Fertility and pregnancy

- outcome after myomectomy. *Geburtsh. Frauenheilk* 2001; 61:213-219.
30. Gatti D, Falsetti L, Viani A, Gastaldi A. Uterine fibromyomata and sterility: role of myomectomy. *Acta Eur Fertil* 1989; 20:11-13.
 31. Gehlbach DL, Sousa RC, Carpenter SE, Rock JA. Abdominal myomectomy in the treatment of infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 40:45-50.
 32. Sudik R, Husch K, Steller J, Daume E. Fertility and pregnancy outcome after myomectomy in sterility patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65:209-214.
 33. Dessolle L, Soriano D, Poncelet C, Benifla JL, Madelenat P, Darai E. Determinants of pregnancy rate and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 2001; 76:370-374.
 34. Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Mancuso S, Lanzone A. Fertility outcome: long-term results after laparoscopic myomectomy. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15:129-134.
 35. Ancien P, Querada F. Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique. *Fertil Steril* 1996; 65:41-51.
 36. Donnez J, Mathieu PE, Bassil S, Smets M, Nisolle M, Berliere M. Fibroids: management and treatment: the state of the art. *Hum Reprod* 1996; 11:1837-1840.
 37. Donnez J, Nisolle M. Nd-YAG laser hysteroscopic surgery: endometrial ablation, partial endometrial ablation and myomectomy. *Reprod Med Rev* 1993; 2:63-71.
 38. Donnez J, Schrurs B, Gillerot S, Sandow J, Clerckx F. Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotrophin releasing-hormone agonist: assessment of hysteroscopy. *Fertil Steril* 1989; 51:947-950.
 39. Donnez J, Polet R, Smets M, Bassil S, Nisolle M. Hysteroscopic myomectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7:311-316.
 40. Donnez J, Nisolle M, Smets M, Squifflet JL. Hysteroscopic myomectomy. In Donnez J, Nisolle M and Comforth (eds). *An atlas of operative laparoscopy and hysteroscopy*. Parthenon publishing 2001:483-493.
 41. Donnez J, Nisolle M, Grandjean P, Gillerot S, Clerckx F. The place of GnRH agonist in the treatment of endometriosis and fibroids by advanced endoscopic techniques. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:31-33.
 42. Nisolle M, Donnez J, Casanas-Roux F, Saussoy P, Gillerot S. Advanced endoscopic techniques used in dysfunctional bleeding, fibroids and endometriosis, and the role of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:2-9.
 43. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94:168-171.
 44. Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, Gervaise A, Gomel V, Frydman R. Hysteroscopic rejection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 2001; 16:1489-1492.
 45. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, Flamigni C. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 15:2663-2668.
 46. 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; 10:3133-3135.
 47. Bulletti C, Polli V, Negrini V, Giacomucci E, Flamigni C. Adhesion formation after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3:533-536.
 48. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Fertil Steril* 1996; 66:904-910.
 49. Dubuisson JB, Fauconnier A, Babaki-Fard K, Chapron C. Laparoscopic myomectomy: a current review. *Hum Reprod Update* 2000; 6:588-594.
 50. Nehzat FR, Roemisch M, Nehzat CH, Seidman DS, Nehzat CR. Recurrence rate after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5:237-240.
 51. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigueron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet* 1995; 346:671-672.
 52. Forman RG, Reidy J, Nott V. Fibroids and Fertility. SMIT/CIMIT 11th annual scientific meeting, Boston, 1999.
 53. Goldfarb HA. YAG laser laparoscopic coagulation of symptomatic myomas. *J Reprod Med* 1992; 37:636.
 54. Chapman R. Treatment of uterine myomas by interstitial hyperthermia. *Gynecol Endosc* 1993; 2:227.
 55. Nisolle M, Smets M, Gillerot S. Laparoscopic myolysis with the Nd: YAG laser. *J Gynecol Surg* 1993; 9:95-99.
 56. Goldfarb HA. Bipolar laparoscopic needles for myoma coagulation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 2:175-179.
 57. Phillips D. Laparoscopic leiomyomata coagulation-myolysis. *Gynecol Endosc* 1995; 4:5-11.
 58. Zreik T, Rutherford T, Palter S. Cryomyolysis: a new procedure for the conservative treatment of uterine fibroids. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 1:33-38.
 59. Donnez J, Polet R, Squifflet JL. Laparoscopic myolysis. *Gynecol Endosc (Proceedings of the ESGE meeting, Stockholm)* 1999:112.
 60. Donnez J, Squifflet JL, Polet R, Nisolle M. Laparoscopic myolysis. *Hum Reprod* 2000; 6:609-613.