

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Thermodestruction des fibromes utérins par ultrasons focalisés : une alternative ?

H. MARRET ¹, A. BLEUZEN ¹, D. HERBRETEAU ², F. PATAT ¹
(Tours)

Résumé

Contexte : le traitement conservateur des fibromes utérins par ExAblate 2000® est opérationnel à Tours, premier centre français depuis juillet 2007.

Au travers de l'expérience tourangelle, nous ferons le point sur le traitement des fibromes par ultrasons focalisés actuellement dans le monde.

Méthode : cette méthode délivre des faisceaux ultrasonores de haute intensité (100 W/cm²) à travers la paroi abdominale ; ils sont focalisés en un même point situé au sein du fibrome induisant une nécrose par thermocoagulation. Le traitement se réalise sous analgésie et sous surveillance IRM permanente. Les indications actuelles sont celles d'un fibrome utérin symptomatique, antérieur de signal modéré en IRM T2, non sous-muqueux de 4 cm à 10 cm de diamètre.

CHU Bretonneau - Pôle de gynécologie-obstétrique, médecine fœtale et reproduction humaine - 2 boulevard Tonnellé - 37044 Tours cedex 1

1 - Groupement d'imagerie médicale et centre d'innovation technologique CIT

2 - Service de neuroradiologie interventionnelle

Correspondance : Professeur Henri Marret - marret@med.univ-tours.fr

Résultats : l'expérience de Tours a porté sur 52 patientes suivies à 6 mois. Il y a eu sept échecs primaires (interposition d'anse digestive au moment du geste). Le volume du fibrome non perfusé a été mesuré à 36,4 % (extrêmes de 6-74 %) à l'issue de la procédure. À 6 mois, il était observé une réduction de volume des fibromes de 14 % en moyenne pour une diminution du score de sévérité des symptômes modifié (UFS-QOL) d'au moins 10 points pour 65 % (n = 22) des femmes. Dix patientes ont nécessité un second traitement (6 ont subi une hystérectomie, 2 une embolisation et 2 une myomectomie). La tolérance était parfaite, ne nécessitant pas d'antalgique autre que du paracétamol et la procédure est actuellement ambulatoire.

Discussion : les résultats publiés en termes d'efficacité à court et moyen termes dans le monde vont en croissant au fur et à mesure de l'expérience, mais aussi de la quantité en volume de destruction du myome. Ils approchent les résultats de l'embolisation pour plus de 50 % de fibrome détruit. Il n'y a pas d'étude à long terme et les grossesses après traitement par ultrasons n'ont à ce jour pas posé de problèmes. Si les indications sont bien définies, il y a encore de nombreuses limites, le coût de la technique non remboursée à ce jour étant la principale. Seulement deux machines sont actuellement fonctionnelles dans le cadre de la recherche en France. Plusieurs centaines de machines sont actuellement installées dans le monde avec contrôle IRM ou échographique et il a été estimé que 10-20 % des fibromes pourraient être traités de cette manière.

Mots clés : fibrome, IRM, ultrasons focalisés, HIFU, FUS

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Henri Marret, déclare avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté (travail de recherche conjoint avec la société Insightec. Date : 03/02/2010).

INTRODUCTION

Les traitements non invasifs sont de plus en plus souvent proposés pour détruire tumeurs ou lésions internes. Il était alors logique de proposer cette thérapeutique pour la tumeur bénigne la plus fréquente chez la femme avant la ménopause : le fibrome utérin. Environ 30 %

des patientes en âge de procréer présentent un ou plusieurs fibromes et un tiers d'entre elles sont symptomatiques, avec bien souvent nécessité de réaliser un traitement soit pour diminuer les saignements, soit pour soulager des douleurs, soit enfin pour améliorer la fertilité ou réduire les risques obstétricaux des fibromes. De multiples traitements médicamenteux ou chirurgicaux sont disponibles ou en cours d'évaluation pour prendre en charge cette pathologie que tous les gynécologues ou médecins traitent au quotidien, mais tous ces traitements sont agressifs ou présentent des effets secondaires réels ou potentiels, notamment vis-à-vis d'une grossesse.

L'hystérectomie totale demeure, pour les femmes gênées par les fibromes et qui ont accompli leur désir de fertilité, une solution radicale et salvatrice. Il y a en France près de 70 000 hystérectomies chaque année et les fibromes en demeurent la principale indication. Néanmoins, cette dernière n'en reste pas moins mutilante et nombre de patientes, y compris en l'absence de désir de grossesse, préfèrent une solution conservatrice. La myomectomie est alors une solution conservatrice mais source de cicatrice, de douleur, de potentielle fragilité utérine et autres complications pendant la grossesse, que ce soit en cœlioscopie ou en laparotomie [1].

À l'ablation s'oppose la destruction du fibrome. L'objectif est alors d'améliorer les symptômes et la qualité de vie de la patiente tout en limitant le plus possible le caractère invasif et la durée du traitement. Parmi les méthodes de destruction des fibromes, l'embolisation des artères utérines est à ce jour l'une des techniques les plus développées et désormais validées à long terme [2-6].

Elle permet par une voie d'abord fémorale une embolisation sélective des artères utérines, entraînant une ischémie puis une nécrose des myomes présents lors de la procédure. D'autres techniques plus ou moins invasives réalisables par cœlioscopie provoquent une myolyse (laser, énergie bipolaire ou cryothérapie) et permettent de réduire les symptômes dans les trois mois suivant la procédure.

C'est dans ce contexte qu'est apparue la thermodestruction des fibromes par ultrasons focalisés. Mise au point depuis le début des années 2000, cette technique est utilisée dans plusieurs centres pionniers depuis 2004 et sa diffusion a récemment démarré dans de nombreux pays, européens, asiatiques, aux États-unis, au Canada et aussi en Amérique du Sud [7-17]. Il faut, pour cela, une énergie traversant la paroi sans l'affecter et un contrôle de destruction de la lésion interne en temps réel pour éviter les complications. Les ultrasons produisent cette énergie permettant de détruire par la chaleur lorsqu'ils sont concentrés ou focalisés sans léser la paroi où ils ne le sont pas

encore. L'IRM permet un contrôle parfait du traitement de par la mesure de la chaleur au sein du tissu détruit, mais aussi par une thermométrie précise autour de la cible et sur le trajet des ultrasons, y compris la peau. Elle existe depuis 2007 en France.

Selon leur souhait de contraception, ou à l'inverse de demande de grossesse, et selon la taille, le nombre et la localisation des fibromes, le praticien va pouvoir sélectionner les meilleures prises en charge et séquence thérapeutique.

MÉTHODE

Le traitement par ultrasons focalisés (FUS) est un parfait exemple de traitement non agressif parfaitement sécurisé et contrôlé : aucun matériel n'est introduit dans le patient et la totalité de la procédure est guidée par imagerie.

Un dépôt énergétique est observé au cours de la propagation d'ondes acoustiques dans un tissu. En imagerie échographique, les ondes acoustiques présentent une faible intensité et n'entraînent qu'un dépôt énergétique négligeable si les consignes de sécurité sont respectées.

En thérapie par FUS au contraire, l'objectif est de maximiser le dépôt énergétique pour élever localement la température dans un territoire ciblé. Deux paramètres doivent être adaptés : intensité acoustique et focalisation du faisceau ultrasonore. En ce qui concerne l'intensité acoustique, une puissance voisine de 100 W/cm^2 est requise. Ceci est obtenu par utilisation de transducteurs spécifiques associés à une électronique de puissance. L'usage de transducteurs multiples, convergents, permet une focalisation active du faisceau ultrasonore et donc une concentration énergétique au point focal qui produira l'effet ablatif. Une zone de traitement efficace, dont la taille peut varier de quelques millimètres à 30 ou 40 mm de long et de 7 à 8 mm de diamètre, est ainsi obtenue.

À chaque cycle thérapeutique, une énergie voisine de 2 000 à 4 000 joules est délivrée, elle peut désormais atteindre 7 500 joules avec la dernière version Exablate2, amenant un échauffement conséquent au point focal. Une température locale supérieure à 55 °C en une durée brève entraîne une thermocoagulation des protéines et de ce fait une destruction cellulaire. Au cours des cycles thérapeutiques successifs, l'objectif est de se situer aux alentours d'un seuil de $70\text{-}75 \text{ °C}$. Cette

méthode est très précise ; les tissus distants de 0,3 mm du point focal sont laissés intacts, l'IRM permettant un contrôle thermométrique permanent.

LA PROCÉDURE

Le transducteur d'ultrasons focalisés est positionné en regard de la zone à traiter, localisée par ultrason ou par imagerie par résonance magnétique. Le guidage par imagerie par résonance magnétique (IRM) est employé en raison de sa capacité à localiser la zone à traiter mais surtout à mesurer l'échauffement thermique obtenu et calculer une dose thermique. La thermométrie permet de cartographier les territoires traités et de contrôler la sécurité de la patiente, permettant l'identification spatiale de dépôts énergétiques non souhaités dans la peau ou des tissus situés dans la trajectoire incidente du faisceau d'ultrasons.

La procédure se réalise dans l'IRM avec une simple analgésie, l'absence d'anesthésie générale et de douleur postopératoire est un bénéfice certain ainsi que démontré dans les études coûts-bénéfices en Angleterre. Pour le traitement des fibromes, la patiente est couchée sur le transducteur et dans l'IRM. La durée de la procédure est variable selon la taille du fibrome mais il faut compter 3 heures de traitement pour un fibrome de 8 cm. La procédure est ambulatoire.

LES INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS ?

Seuls les fibromes symptomatiques sont traités, un score de symptômes modifié est utilisé, appartenant au questionnaire UFS-QOL décrit par Spies *et al.* [18-20]. Il permet de quantifier, avant et après traitement, la gêne de la patiente. Nous ne traitons en général qu'un seul fibrome à la fois ou deux au maximum, mais il est possible d'en traiter plusieurs ou en plusieurs fois. Les bonnes indications sont les fibromes uniques interstitiels parfois sous-séreux mais non pédiculés et rarement sous-muqueux mais non intracavitaires ou sous-muqueux prédominant, avec une taille entre 4 et 10 cm de plus grand diamètre. Sa localisation antérieure est souvent nécessaire pour être accessible. Il est important que la texture du myome soit apte au traitement par

thermocoagulation, les fibromes en hyposignal T2 sur l'IRM permettent d'obtenir les meilleurs résultats. Il faut aussi, sans être hypervascularisé, qu'il ne soit pas déjà nécrobiosé.

En dehors des contre-indications liées à l'IRM, ce sont celles résultant de la présence de structures absorbant les ultrasons focalisés sur le trajet incident. Une cicatrice cutanée ou une anse intestinale ne doivent pas croiser le faisceau d'ultrasons focalisés sous peine de brûlures cutanées ou de perforations intestinales graves. La présence de structures osseuses entraîne une concentration énergétique et une élévation régionale de température, il faut donc que le fibrome ne soit pas trop près du rachis ; des atteintes de structures nerveuses longeant l'os sont alors possibles. Des modèles de dissipation thermique intégrés aux logiciels de planification de l'intervention imposent des distances de sécurité entre le trajet du faisceau et les structures à risque. Il est donc nécessaire de récuser pour le procédé les patientes ayant des cicatrices médianes ou des transversales hautes, les patientes ayant des fibromes très postérieurs avec des utérus rétroversés où des anses intestinales s'interposent même en procubitus et à vessie pleine, les fibromes trop volumineux avec une distance peau/limite postérieure du fibrome de plus de 12 cm ou des fibromes trop proches des vertèbres en arrière.

De même, une surcharge pondérale est un facteur limitant : éloignant la cible, il diminue l'efficacité thérapeutique ; une limite de poids est justifiée pour la plus part des IRM.

En pratique, il faut plus de trois heures de temps pour traiter un fibrome de 8-10 cm afin d'en détruire au moins 60 %, la taille est donc un facteur limitant. De plus, le nombre de fibromes et leur localisation avec la symptomatologie présentée sont aussi des paramètres dont nous devons tenir compte. En présence d'un utérus polyfibromateux, il est possible d'associer les traitements en retirant un fibrome sous-muqueux de 20 mm par hystérocopie et en détruisant par ultrasons un fibrome interstitiel de 70 mm.

Enfin, il y a peu d'articles à ce jour sur les grossesses après traitement par ultrasons et s'il n'y a pas de contre-indication théorique, il convient d'être prudent faute de données importantes sur le sujet, des anomalies de placentation restant possible [21, 22].

L'ANALGÉSIE

La patiente est prémédiquée par Hydroxyzine (Atarax®) 100 mg + Alprazolam (Xanax®) 0,5 mg le matin de la procédure à son arrivée dans le service, puis perfusée avec du sérum physiologique et analgésiée à son arrivée en neuroradiologie dans l'IRM par du Remifentanyl (Ultiva®) en seringue électrique continue.

Dans notre expérience, la surveillance postopératoire est effectuée dans le service de gynécologie pendant les 6 heures suivant la thérapeutique jusqu'à l'heure de son départ. Une évaluation de la douleur par EVA (évaluation visuelle analogique) est mesurée par les infirmières toutes les deux heures. Les patientes sont toutes revues à 6 mois et 18 mois avec une IRM de contrôle et une évaluation clinique par le même questionnaire que précédemment (UFS-QOL) [18-20].

L'EFFICACITÉ

Dans la littérature

Existant depuis 2002 et testée depuis dans plusieurs pays, la thermodestruction des fibromes par ultrasons focalisés a permis de traiter plus de 4 500 personnes à ce jour. Une des premières séries publiées sur 108 patientes retrouvait 79 % de satisfaction en termes de symptôme (hystérectomie évitée) ne traitant que 25-30 % du volume du fibrome avec contrôle de dévascularisation en postopératoire, obtenant une réduction de taille de 13 % [12] à 6 mois. Depuis, les résultats sont progressivement améliorés en traitant de plus en plus complètement les fibromes avec un résultat obtenu dès trois mois et stable à 1 an, permettant d'éviter une hystérectomie ou un autre traitement dans près de 75 % des cas si plus de 50 % du volume initial du fibrome est traité. Certaines études récentes, comme celles publiées par Funaki *et al.* ou Okada *et al.* rapportent des résultats de 35 % de réduction de volume du fibrome pour une destruction moyenne de 54 % du volume initial de fibromes en hypo- ou iso-signal T2 [23-25]. Ce même paramètre est aussi fortement corrélé dans notre étude à la diminution relative du volume du fibrome à 6 mois après détersion de la nécrose.

Le ratio fibrome dévascularisé sur fibrome vascularisé semble donc être le bon paramètre et celui permettant une corrélation avec la

clinique et le taux de nécessité de second traitement pour le ou les fibromes traités [26-28]. Très peu d'effets secondaires sont rapportés, il y a peu de douleur en postopératoire immédiat montrant une très bonne tolérance de la technique par les patientes.

À Tours

Dans notre expérience, la taille moyenne des fibromes traités était de 8 cm. Sur les 65 patientes installées dans la machine entre juillet 2007 et août 2009, l'âge moyen était de 46 ans, et malgré une sélection multidisciplinaire rigoureuse (plus de 90 % des dossiers présentés étant refusés), nous déplorons au décours de cette phase d'apprentissage six échecs par impossibilité de réalisation (interposition d'anse digestive, inefficacité des tirs). Cinq patientes ont été traitées par une embolisation des artères utérines immédiate, la dernière n'a pas souhaité de traitement autre. Sur les 52 patientes ayant plus de 6 mois de recul, nous déplorons dix échecs précoces de la technique ayant entraîné une hystérectomie ($n = 6$), une myomectomie ($n = 2$) ou une embolisation ($n = 2$) pour persistance des symptômes dans l'année qui a suivi la procédure.

Avec en moyenne 36,4 % (extrêmes de 6-74 %) du fibrome dévascularisé, nous avons observé une réduction de volume des fibromes traités de 14 % en moyenne pour une diminution du score de symptôme modifié d'au moins 10 points à 6 mois chez 64,7 % des femmes. La proportion de fibrome dévascularisé au moment du traitement apparaît dans notre série l'élément pronostique principal. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la diminution de taille des fibromes à 6 mois et l'amélioration des symptômes alors qu'elle existait entre cette dernière et la proportion de dévascularisation de myome détruit. La tolérance immédiate à la procédure était excellente et les besoins en antalgiques de type morphinique nuls.

L'existence d'un hypersignal T2 du fibrome était le facteur principal de risque d'échec thérapeutique.

À 6 mois, le volume de nécrose n'est plus que de 8 %. La nécrose de coagulation n'est pas la même que celle des myomes après embolisation où la persistance de la nécrose est plus durable.

Pour bien apprécier les résultats, il est nécessaire de correctement évaluer l'efficacité sur les symptômes avec un questionnaire de qualité de vie, et de le corrélérer à l'efficacité en imagerie (IRM ou échographie de contraste). À l'heure actuelle, l'ensemble paraît dissocier avec des réductions de taille de fibrome modeste malgré une symptomatologie

parfois très améliorée. À l'inverse, les résultats sont parfois bons en termes de volume de fibrome détruit mais avec peu de retentissement sur les symptômes de la patiente, justifiant une alternative thérapeutique par embolisation si un traitement conservateur est choisi ou par hystérectomie. Il est important de bien informer les patientes de ce type de résultats qui doit être comparé aux traitements conservateurs actuellement validés de type myomectomie ou embolisation des artères utérines.

Enfin, il existe une possibilité d'utiliser un traitement « néo-adjuvant » pour faciliter la prise en charge par FUS de certains myomes : un traitement médical par des analogues de la LhRH, qui ont l'AMM dans cette indication, peut être prescrit pour 2/3 mois avant la procédure. Pour certains fibromes d'un volume important (> 10 cm) ou qui sont assez hétérogènes et hyperintenses en séquence T2 à l'IRM, cela permet de diminuer la taille et l'œdème concentrant les cellules fibromateuses avant de les détruire ensuite par thermo-coagulation [29]. Nous avons essayé cette thérapeutique pour l'instant avec succès sur quelques patientes.

L'introduction de cette nouvelle modalité thérapeutique représente une opportunité exceptionnelle avec des résultats déjà obtenus tout à fait encourageants et une innocuité complète. Si la thérapie guidée par l'image est une pratique connue, la possibilité de traitement par voie extracorporelle sans cicatrice ni produit radioactif et ni matériel introduit est une nouveauté qui était de la science-fiction il y a encore quelques années. Néanmoins, une sélection rigoureuse des patientes est indispensable et constitue la clé de la prise en charge des fibromes par ultrasons focalisés pour obtenir de bons résultats ; à peine 10 % d'entre elles étaient accessibles à la technique pour espérer un taux de succès convenable sans risque dans notre expérience, et 20 % des myomes pourraient possiblement être traités par cette méthode. Nous avons dû créer une réunion multidisciplinaire associant gynécologue, radiologue interventionnel et échographiste pour sélectionner les dossiers avec IRM préopératoire et histoire de la maladie. Cette nouvelle technique est une alternative aux traitements existants et devra être comparée en efficacité à long terme aux techniques conservatrices validées mais plus agressives, comme l'embolisation des artères utérines ou la chirurgie [30-32] ; mais il est d'ores et déjà acquis qu'elle sera adaptée pour des patientes bien sélectionnées et souhaitant conserver leur utérus, avec un probable intérêt particulier chez les femmes ne souhaitant pas d'arrêt de travail ou désirant une grossesse, même si la méta-analyse de

Pritt n'a pas vraiment montré d'efficacité de la myomectomie sur la fertilité [33].

Reste un problème et non le moindre, le coût et l'accessibilité, certains pays n'ayant pas ou peu accès à la chirurgie ou à la radiologie interventionnelle ont fait ce choix et des dizaines de machines sont opérationnelles avec monitoring IRM ou échographique. De nombreux centres existent dans le monde, plus de 200, mais beaucoup fonctionnent avec accès payant, le coût étant de l'ordre de 6 000 € ou 10 000 \$ tout compris si l'on utilise l'IRM comme monitoring. Le contrôle échographique est possible, il semble suffisant et sera moins coûteux (non mobilisation d'une IRM pour la durée du traitement). Il présente aussi comme avantage de pouvoir être fait par le gynécologue, qui de ce fait conserve son activité et sa cotation, se substituant simplement à la chirurgie. Le non-remboursement en France et dans d'autres pays industrialisés est un handicap freinateur à la technique, au minimum une prise en charge de fibrome devrait pouvoir être cotée, ce qui est le cas en Espagne où la Catalogne prend en charge le coût moyen de traitement d'un fibrome. Nous ne pouvons qu'espérer que la situation évolue dans ce sens, car à ce jour seuls des projets de recherche permettent de financer de petites études et nos pays accumulent un retard important sur la diffusion de cette technique, qui désormais est également utilisée pour traiter les tumeurs malignes. Il est important que la mentalité des gynécologues change également, trop de chirurgies mutilantes ou agressives sont encore à ce jour proposées en France pour traiter les fibromes. Il est pourtant possible de faire beaucoup mieux : à Tours, 30 % des fibromes seulement sont traités par hystérectomie, l'embolisation étant devenue le traitement le plus pratiqué au CHU en 2009. Un second centre a démarré à Bordeaux sur une machine Philips avec contrôle IRM.

Des études de qualités de vie, de coût, d'efficacité comparée sont nécessaires, il y en a deux dans la littérature [34, 35], comparant hystérectomie, myomectomie, embolisation et HIFU. Le traitement par ultrasons est très vite rentable, il semble qu'il l'est d'autant plus que l'âge est jeune (avant 45 ans) et que le volume de destruction est important (supérieur à 45 %). Ces chiffres ne tiennent pas compte des arrêts de travail, ni du désir de fertilité des patientes. Il faut aussi une utilisation régulière de la machine. Nous avons donc besoin de pouvoir augmenter le nombre de patientes traitées, maintenant que nous sommes arrivés à 50 % de destruction du volume myomateux. Mais nous n'avons actuellement pas les moyens économiques pour cela, n'ayant pas de prise en charge, seules des patientes pouvant payer les

6 000 euros demandés ou des patientes incluses dans des études peuvent être traitées en France.

En conclusion, alternative chirurgicale oui, alternative financière oui. La littérature et notre expérience ont bien démontré qu'il s'agit d'une vraie solution une fois la courbe d'apprentissage passée, alors ne nous laissons pas distancer, validons les fibromes pour ensuite pouvoir s'attaquer aux autres tumeurs solides de l'organisme.

Bibliographie

- [1] Marret H, Chevillot M, Giraudeau B, and the Study Group of the French Society of Gynaecology and Obstetrics (Ouest Division). A retrospective multicentre study comparing myomectomy by laparoscopy and laparotomy in current surgical practice. What are the best patient selection criteria? *Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2004;10;117:82-6.
- [2] Tranquart F, Brunereau L, Cottier JP, Marret H, Gallas S, Lebrun JL, Body G, Herbreteau D, Pourcelot L. Prospective sonographic assesment of uterine artery embolization for the treatment of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:81-87.
- [3] Pourrat X, Fourquet F, Guerif F, Herbreteau D, Marret H. Medico-economic approach to the management of uterine myomas: a 6-month cost-effectiveness study of pelvic embolization *versus* vaginal hysterectomy. *Europ J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 111:59-64.
- [4] Marret H, Tranquart F, Sauget S, Alonso AM, Cottier JP, Herbreteau D. Contrast enhanced sonography during Myomas embolization *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:77-79.
- [5] Marret H, Cottier JP, Alonso AM, Giraudeau B, Body G, Herbreteau D. Predictive factors for fibroids recurrence after uterine artery embolisation. *BJOG* 2005;112:461-465.
- [6] Scheurig C, Gauruder-Burmester A, Kluner C, Kurzeja R, Lembcke A, Zimmermann E, Hamm B, Kroencke T. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: short-term *versus* mid-term changes in disease-specific symptoms, quality of life and magnetic resonance imaging results. *Hum Reprod* 2006;21:3270-7.
- [7] Arleo EK, Khilnani NM, NG A, Min RJ. Features influencing patient selection for fibroid treatment with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(5):681-5.

- [8] Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, Kim HS, Holland GA, Sarti DA, Hynynen K, Jolesz FA, Stewart EA. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols. *Radiology* 2007;243(3):885-93.
- [9] Zhou XD, Ren XL, Zhang J, He GB, Zheng MJ, Tian X, Li L, Zhu T, Zhang M, Wang L, Luo W. Therapeutic response assessment of high intensity focused ultrasound therapy for uterine fibroid: utility of contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2007;62(2):289-94.
- [10] Ren XL, Zhou XD, Zhang J, He GB, Han ZH, Zheng MJ, Li L, Yu M, Wang L. Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation. *J Ultrasound Med* 2007;26(2):201-12.
- [11] Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Gastout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc WM, Gedroyc WM. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006;85:22-9.
- [12] Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynynen K, Hynnen K, McDannold N, Macdanold N, Inbar Y, Itzhak Y, Rabinovici J, Kim HS, Kim K, Geschwind JF, Hesley G, Gostout B, Gostout B, Ehrenstein T, Hengst S, Sklair-Levy M, Shushan A, Jolesz F. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1713-9.
- [13] Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CM. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol* 2007;110:279-87.
- [14] Grenier N, Trillaud H, Palussière J, Mougnot C, Quesson B, Denis De Senneville B, Moonen C. Therapies by focused ultrasound. *J Radiol* 2007;88:1787-800.
- [15] Tempany CM, Stewart EA, McDannold N, Quade BJ, Jolesz FA, Hynynen K. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. *Radiology* 2003;226:897-905.
- [16] McDannold N, Tempany CM, Fennessy FM, So MJ, Rybicki FJ, Stewart EA, Jolesz FA, Hynynen K. Uterine leiomyomas: MR imaging-based thermometry and thermal dosimetry during focused ultrasound thermal ablation. *Radiology* 2006;24:263-72.
- [17] Morita Y, Ito N, Hikida H, Takeuchi S, Nakamura K, Ohashi H. Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids - early experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:199-203.
- [18] Spies JB, Coyne K, Guaou G, Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002;99:290-300.
- [19] Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual Life Outcomes* 2008;12:6-99.
- [20] Williams VSL, Jones G, Mauskopf J, Spalding J, DuChane J. Uterine fibroids: a review of the health-related quality-of-life literature. *J Womens Health* 2006;15:818-29.
- [21] Gavrilova-Jordan LP, Rose CH, Traynor KD, Brost BC, Gostout BS. Successful term pregnancy following MR-guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyoma. *J Perinatol* 2007;27(1):59-61.
- [22] Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Mrita Y, Gostout B, Stewart E. Pregnancy outcome after magnetic resonance - guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2008 on line.
- [23] Funaki K, MD, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of pre-existing T2-weighted MR images. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:184.e1-6.
- [24] Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:584-9.
- [25] Okada A, Morita Y, Fukunishi H, Takeichi K, Murakami T. Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on

patient outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:579-83.

[26] Lénárd ZM, McDannold NJ, Fennessy FM, Stewart EA, Jolesz FA, Hynynen K, Tempany CM. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery—imaging predictors of success. *Radiology* 2008;249:187-94.

[27] Morita Y, Takeuchi S, Hikida H, Ohashi H, Ito N. Decreasing margins to the uterine serosa as a method for increasing the volume of fibroids ablated with magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:92-5.

[28] LeBlang SD, Hoctor K, Steinberg FL. Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:274-80.

[29] Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WG. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006;108(1):49-54.

[30] Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Murray LS, Twaddle S, Murray GD. Uterine-artery embolization *versus* surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med* 2007;356:360-70.

[31] Volkens N, Hehenkamp W, Smit P *et al.* economic evaluation of uterine artery embolization *versus* hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: results from the randomized EMMY Trial. *JVIR* 2008;19:1007-1016.

[32] Taran FA, Tempany CM, Regan L, Inbar Y, Revel A, Stewart EA. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:572-8.

[33] Pritts E, Parker H, Olive D. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility* 2009;91:1215-23.

[34] O'Sullivan AK, Thompson D, Chu P, Lee DW, Stewart EA, Weinstein MC. Cost-effectiveness of magnetic resonance guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25:14-25.

[35] Zowall H, Cairns JA, Brewer C, Lamping DL, Gedroyc WM, Regan L. Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids. *BJOG* 2008;115:653-62.